DIE BODYPLETHYSMOGRAPHISCHE BESTIMMTE ATEMARBEIT GEGEN BRONCHIALE STRÖMUNGS-WIDERSTÄNDE ALS PARAMETER ZUR MESSUNG DER BRONCHIALOBSTRUKTION

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Fröhlig, Gerd

und

Hackenbruch, Werner

Saarbrücken

1973

1974

Aus der Pneumonologischen Abteilung der Medizinischen Klinik an der Universität des Saarlandes

Direktor: Professor Dr.med. F. TRENDELENBURG

DIE BODYPLETHYSMOGRAPHISCH BESTIMMTE ATEMARBEIT GEGEN BRONCHIALE STRÖMUNGS-WIDERSTÄNDE ALS PARAMETER ZUR MESSUNG DER BRONCHIALOBSTRUKTION

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Fröhlig, Gerd

geb. am 2.7.1946 in Illingen

und

Hackenbruch, Werner

geb. am 12.5.1939 in Trier

1973

Dekan: Professor Dr.med. G.A. JUTZLER

Referent: Professor Dr.med. F. TRENDELENBURG

Mündliche Prüfung abgelegt am 2. Februar 1974.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INHALT

		Seite
1	Einleitung und Problemstellung	1
2	Erläuterung der technischen und theoretischen Voraussetzungen	4
2.1	Das Prinzip der Ganzkörperplethysmographie	4
2.2	Berechnung der Resistance aus bodyplethysmographisch registrierten Kurven	10
2.3	Berechnung des intrathorakalen Gasvolumens (IGV) aus der Verschlussdruckkurve	12
2.4	Fehlerquellen und ihre Bedeutung für die Bestimmung der Lungenfunktionswerte	17
2.5	Begriffliche Abgrenzung der Arbeit gegen Strömungswiderstände von der Gesamtarbeit	27
3	Methodik	29
3.1	Parameter	29
3.2	Differenzierung der Druckströmungsdiagramme nach der Form	31
3.3	Auswertung der Druckvolumendiagramme: Berechnung der Arbeit gegen Strömungswiderstände	33
3.4	Statistische Auswertung	42
4	Ergebnisse	42
5	Diskussion	45
5.1	Prüfung auf Normalverteilung	47
5.2	Korrelationsanalyse	49

5.3	Korrelation zwischen W_{Flow}/ml und R_t	51
5.4	Ursachen für die Variabilität der W_{Flow}/ml	62
5.4.1	Atemmittellage	62
5.4.2	Unterschiedliche Atemfrequenzen	62
5.4.3	Einfluss ungleicher Atemzugvolumina	64
5.4.4	Arbeit gegen den Widerstand der Messapparatur	68
5.5	Folgerungen	72
5.6	Zusammenfassung der Diskussion	76
6	Die Arbeit gegen Strömungswiderstände vor und nach Histamin und Orciprenalin	78
6.1	Der Einfluss von Histamin auf die Bronchialwege	78
6.2	Der bronchodilatatorische Effekt von Orciprenalin (ALUPENT ^{R})	81
7	Zusammenfassung	86
8	Literaturverzeichnis	89
9	Anhang	94

1 Einleitung und Problemstellung

Obstruktive und restriktive Lungenfunktionsstörungen sind die häufigsten Folgen verschiedener Lungenerkrankungen. Restriktive Lungenfunktionsstörungen sind im wesentlichen gekennzeichnet durch Abnahme der Vitalkapazität und der Totalkapazität, beispielsweise bei Fibrosen, Pleuraergüssen, Schwarten und ähnlichen Erkrankungen. Die Bronchialobstruktion ist charakterisiert durch eine Zunahme des Bronchialwegswiderstandes, zum Beispiel bei Asthma bronchiale und chronischer Bronchitis.

Die obstruktiven Lungenfunktionsstörungen sind weitaus häufiger als die restriktiven. Für prognostische und therapeutische Zwecke ist es von Bedeutung, die Funktionsstörungen in eine der beiden erwähnten Arten zu differenzieren und vor allem bei Obstruktion das Ausmass zu bestimmen sowie die Reversibilität auf bestimmte Medikamente festzustellen.

Untersuchungen zur Feststellung und Differenzierung von Obstruktion und/oder Restriktion wurden bis zur Einführung der Bodyplethysmographie in die Klinik durch DUBOIS im Jahre 1956 u.a. mit Hilfe des absoluten und relativen exspiratorischen 1-Sekundenwertes durchgeführt. Mit Hilfe dieser Tests kann man zwar grobe Bronchialobstruktionen erfassen, für die feinere Diagnostik sind sie jedoch

ungeeignet. Die Bodyplethysmographie hingegen ermöglicht durch objektive und den Patienten wenig belästigende Messungen der Atemwegswiderstände und anderer Lungenfunktionswerte eine Lösung der genannten Probleme.

Die bodyplethysmographischen Messungen sind technisch einfach und objektiv. Dagegen ist die Auswertung und Interpretation der registrierten Schleifen in pathologischen Fällen häufig problematisch. Der Atemwegswiderstand oder die Resistance ist analog dem Ohm'schen Widerstand definiert als Quotient aus Alveolardruck und dem hierdurch hervorgerufenen Fluss der Luft in den Bronchien. Es handelt sich demnach mathematisch um eine Konstante, d.h., die Bestimmung der Resistance ist nur aus linear verlaufenden Kurven zulässig. Bei Patienten mit Bronchialobstruktion sieht man jedoch sehr häufig phasenverschobene Kurven. Hierdurch ist es nicht mehr möglich, eine konstante Resistance des Patienten zu bestimmen. SMIDT und MUYSERS (28,29) glaubten, dass die Phasenverschiebungen im wesentlichen durch den Einfluss der Zeit hervorgerufen würden. Sie schlugen daher vor, die Zeit durch Integration des Flusses zu eliminieren. Hierdurch entstehen statt der üblichen Resistancekurven (Alveolardruck - Luftflusskurven) Arbeitsschleifen (Alveolardruck - Volumenschleifen).

In der vorliegenden Arbeit soll festgestellt werden, ob die Strömungsarbeit eine wesentlich andere Aussage enthält als nicht-lineare Resistance-Kurven. Diese Frage wird durch Korrelationsberechnungen untersucht. Unter der Voraussetzung, dass die Hypothese von SMIDT und MUYSERS (28, 29) zutrifft, wäre eine schwache Korrelation zwischen Strömungswiderstand (R) und der Arbeit gegen Strömungswiderstände in den Fällen mit nichtlinearen Resistance-Schleifen zu erwarten. Demgegenüber müssten lineare Resistance-Schleifen und die zugehörigen Arbeitsschleifen eng korreliert sein.

Zusätzlich wird untersucht, ob sich mittels der Arbeitskurven Veränderungen der Atemwegswiderstände nach bronchospasmolytischer Therapie feststellen lassen.

Da die Bestimmung der Resistance und der Strömungsarbeit an komplizierte technische Apparate gebunden ist, werden vor der Darlegung der Ergebnisse die zum Verständnis notwendigsten technischen und theoretischen Details besprochen.

2 Erläuterung der technischen und theoretischen Voraussetzungen

2.1 Das Prinzip der Ganzkörperplethysmographie.

Strömungswiderstand und Strömungsarbeit lassen sich bodyplethysmographisch messen. Die Methode erlaubt darüber hinaus die Bestimmung des funktionellen Residualvolumens.

Der Atemwegswiderstand (R) ist als Quotient aus einer treibenden Kraft und der erzeugten Strömung definiert, d.h. es werden der Gradient zwischen Alveolar- und Atmosphärendruck (ΔP_{alv}) in cm H_2O und der Atemstrom ($\dot{V}$) in l/sec gesucht.

$$R = \frac{\Delta P_{alv}}{\dot{V}} \quad \left[\frac{cm\ H_2O}{l/sec} \right] \qquad (1)$$

Der Atemstrom konnte bereits vor der Einführung der Bodyplethysmographie gemessen werden.

Auch die Messung des Alveolardrucks war nicht schwierig: Verschliesst man Mund und Nase und erzeugt durch Thoraxexkursion eine Druckänderung in den Alveolen, so pflanzt sich diese bis zum Mund fort und kann dort als Änderung des Munddrucks registriert werden.

Da aber der Alveolardruck (ΔP_{alv}) mit dieser Methode nur bei

Strömungsnull, jedoch nicht gleichzeitig mit der Strömung gemessen werden konnte, liessen sich die zusammengehörigen Druck- und Strömungswerte einander nicht zuordnen.

Diese Schwierigkeit wurde durch die Ganzkörperplethysmographie gelöst. Es wurde eine gemeinsame Bezugsgrösse für Atemstrom und Alveolardruck eingeführt: der Druck in einer luftdicht abgeschlossenen volumenkonstanten Kammer (P_K).

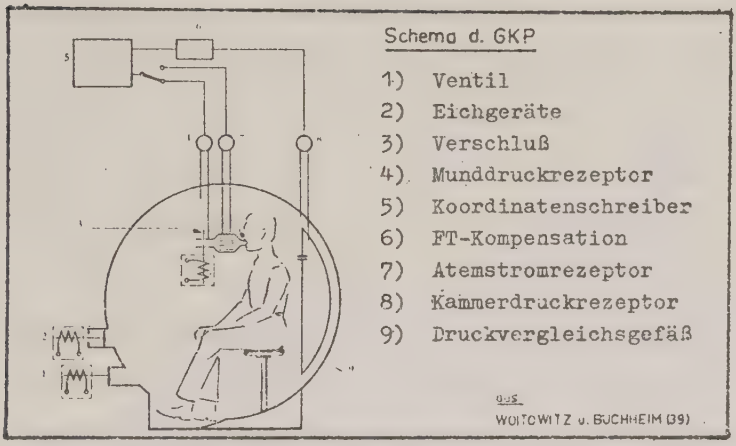


Abb. 1) Schema eines volumenkonstanten Ganzkörperplethysmographen

Der Proband sitzt in der Kammer und atmet frei die Kammerluft (Abb. 1) durch ein Mundstück, das an einem Pneumotachographen nach FLEISCH angeschlossen ist. Mit diesem wird die Stromstärke ($\dot{V}$)

registriert (Abb. 2).

Bei inspiratorischer Thoraxerweiterung entsteht in den Atemwegen und Alveolen ein Unterdruck, in der umgebenden Kammerluft gleichzeitig durch Volumenverdrängung ein Überdruck; während der Exspiration sind Thoraxexkursion und resultierende Druckwerte umgekehrt gerichtet. Unter- und Überdruck im Thorax und in der Kammer werden als Druckdifferenz zum Atmosphärendruck verstanden, oder man bezieht sie aus messtechnischen Gründen auf den Druck in einem besonderen Vergleichsgefäss.

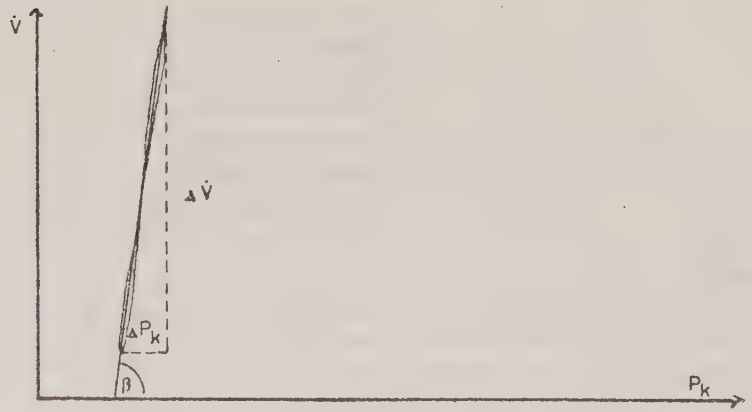


Abb. 2) Kammerdruck-Strömungs-Diagramm

Die Eichung ist so gewählt, dass 1 mm auf der Druckachse 0,01 cm H_2O, 1 mm auf der Strömungsachse 0,02 l/sec entspricht.

P_K = Kammerdruck, $\dot{V}$ = Strömungsgeschwindigkeit

Die sehr geringen Kammerdruckschwankungen (ΔP_K) werden durch ein empfindliches Elektromanometer registriert. Mit einem X-Y-Koordinatenschreiber können sie synchron gegen die Atemstromstärke aufgezeichnet werden. Es entsteht ein Kammerdruck-Strömungsdiagramm (Abb. 2).

Am Pneumotachographen ist eine Verschlussvorrichtung, der sog. "Shutter" angebracht. Dieser Kann wahlweise im in- oder exspiratorischen Umkehrpunkt elektrisch verschlossen werden. Der Proband atmet dann gegen den Verschluss an, ohne dass ein Atemstrom erzeugt wird. Wie oben bereits beschrieben wurde, lässt sich auf diese Weise der "Alveolardruck" als "Munddruck" messen. Dabei wird vorausgesetzt, dass ein vollständiger Druckausgleich zwischen Alveolen und Mund stattfindet.

Während der Patient gegen den Verschluss atmet, erzeugt er durch eine Thoraxexkursion nicht nur Druckänderungen innerhalb seiner Atemwege, sondern auch entgegengesetzt gerichtete Druckschwankungen in der Kammer. Diese Kammerdrucke lassen sich wieder mittels X-Y-Koordinatenschreiber gegen die gleichzeitig erzeugten Drucke in den Alveolen aufzeichnen. Das resultierende Diagramm, das Kammerdruck-Munddruck-Diagramm stellt im Idealfall eine Gerade dar, deren Steigung ein konstantes Verhältnis zwischen Kammerdruck (P_K) und Alveolardruck (P_{alv}) angibt (Abb. 3).

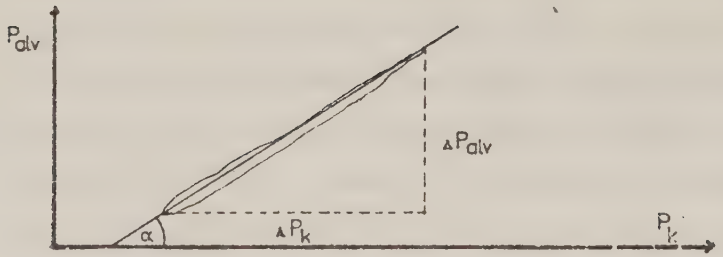


Abb. 3) Kammerdruck-Alveolar (Mund) druck-Beziehung ("Verschlussdruckkurve") (P_K/P_{alv})
1 mm auf der Kammerdruckachse entspricht 0,01 cm H_2O
1 mm auf der Alveolardruckachse entspricht 1/3 cm H_2O

Gemeinsame Bezugsgrösse der beiden Funktionen $P_K/\dot{V}$ und P_K/P_{alv} ist der Kammerdruck P_K. Mit Hilfe dieser Bezugsgrösse ist es möglich, eine Beziehung zwischen P_{alv} und $\dot{V}$ herzustellen, so dass man entsprechend Gleichung 1 den Atemwegswiderstand berechnen kann.

Den gleichen Weg über die Bezugsgrösse P_K beschreitet man auch zur Messung der Strömungsarbeit. Dazu wird fortlaufend der mittels Pneumotachographen registrierte Atemstrom elektronisch integriert. Man erhält so das geförderte Atemvolumen. Trägt man das Atemvolumen gegen den Kammerdruck auf, so resultiert ein Druckvolumendiagramm, dessen Fläche VdP_K einer Arbeit entspricht (s. unten Abb. 7). Man benötigt dann noch die Kammerdruck-Munddruck-Bezie-

hung, um über P_K das zu einem bestimmten Zugvolumen gehörige P_{alv} berechnen zu können. Es ergibt sich $kVdP_{alv}$ als Gleichung für die Strömungsarbeit.

Schliesslich ist es möglich, mit Hilfe der Verschlussdruckkurve das intrathorakale Gasvolumen zu bestimmen. Nach dem Boyle-Mariotte'schen Gesetz stellt das Produkt aus Druck und Volumen eines abgeschlossenen Gases eine Konstante dar. Kennt man diese Konstante für das thorakale Gasvolumen und misst man den gerade herrschenden Druck, so lässt sich das Volumen bestimmen. Durch geeignete mathematische Umformung dieser Beziehung erhält man eine Gleichung, in die man nur die Steigung der Verschlussdruckkurve einzusetzen braucht, um das intrathorakale Gasvolumen zu berechnen.

Die folgenden Abschnitte enthalten die exakte mathematische Ableitung zur Berechnung

1. des Atemwegswiderstandes (= Resistance) (R_t)
2. des intrathorakalen Gasvolumens (IGV).

Die Berechnung der Arbeit gegen Strömungswiderstände wird später bei der Darstellung der Methodik erörtert.

2.2 Die Berechnung der Resistance aus bodyplethysmographisch registrierten Kurven:

Grundlagen für die Berechnung des Atemwegswiderstandes ist Gleichung 1.

$$R = \frac{\Delta P_{alv}}{\dot{V}} \qquad (1)$$

Zur Bestimmung des Quotienten aus ΔP_{alv} und $\dot{V}$ benutzen wir

1. die Kammerdruckströmungskurve (Abb. 2)
2. die Kammerdruckalveolardruckkurve (Abb. 3)

Rechnerisch ergibt sich aus diesen beiden Abbildungen:

$$\operatorname{tg}\alpha = \frac{\Delta P_{alv}}{\Delta P_K} \qquad \Delta P_{alv} = \Delta P_K \cdot \operatorname{tg}\alpha$$

$$\operatorname{tg}\beta = \frac{\Delta \dot{V}}{\Delta P_K} \qquad \dot{V} = \Delta P_K \cdot \operatorname{tg}\beta$$

$$R_a = \frac{\Delta P_{alv}}{\dot{V}} = \frac{\Delta P_K \cdot \operatorname{tg}\alpha}{\Delta P_K \cdot \operatorname{tg}\beta}$$

$$R_a = \operatorname{tg}\alpha \cdot \cot\beta \qquad (2)$$

Der Index a in R_a soll andeuten, dass Gleichung 2 noch nicht die Eichmasstäbe berücksichtigt, mit denen die Kurven aus Abb. 2) und 3) aufgezeichnet wurden.

Fasst man die verschiedenen Eichfaktoren in einer Konstanten K_1 zusammen und zieht man vom berechneten Resistancewert den Eigenwiderstand der Messapparatur R_o ab, so erhält man für den Atemwegswiderstand

$$R = k_1 \cdot \operatorname{tg} \alpha \cdot \cot \beta - R_o \qquad (3)$$

In der Praxis verbindet man bei beiden Kurven die Punkte extremen Kammerdrucks durch eine Gerade. Die Winkel α und β lassen sich dann leicht bestimmen. In einem Diagramm, dem Gleichung 3 zugrunde liegt, sucht man schliesslich die Werte für α und β auf und kann unmittelbar die Resistance ablesen. Da man die Hilfslinie zur Bestimmung von β durch die Druckextrempunkte legt, also die totale Druckdifferenz der Berechnung zugrunde legt, bezeichnet man den ermittelten Atemwegswiderstand auch als totale Resistance R_t (ULMER et al 32, 33).

2.3 Die Berechnung des intrathorakalen Gasvolumens (IGV) aus der Verschlusskurve

Das Gasvolumen, das am Ende einer normalen Exspiration in den Lungen enthalten ist, wird als funktionelles Residualvolumen (FRV) bezeichnet. Vor der Anwendung der Ganzkörperplethysmographie bestimmte man dieses Volumen durch Einmischung eines nicht ins Blut diffundierenden Fremdgases, z.B. Helium oder Wasserstoff.

Das plethysmographisch ermittelte thorakale Gasvolumen am Ende einer normalen Exspiration (TGV_e) entspricht beim Gesunden im allgemeinen dem funktionellen Residualvolumen. Um deutlich zu machen, dass es nicht durch Fremdgasmischmethode bestimmt wird, soll es hier als "intrathorakales Gasvolumen" (IGV) bezeichnet werden.

Schliesst man am Ende einer Exspiration den Shutter am Mundstück eines Probanden, so befindet sich in dessen Thorax eine bestimmte Gasmenge. Auf diesen Gaszustand trifft in erster Näherung das Boyle-Mariotte'sche Gesetz zu.

$$P \cdot V = \text{const.}$$

$$P_1 \cdot V_1 = P_2 \cdot V_2 \qquad (4)$$

Auf die Verhältnisse im Thorax angewandt, kann man auch schreiben:

$$TGV_e \cdot P_B = (TGV_e \pm \Delta V_{th}) (P_B \mp \Delta P_{alv}) \qquad (5)$$

Die linke Seite der Gleichung beschreibt den Ausgangszustand am Ende der Exspiration. Zu diesem Zeitpunkt besteht kein Druckgefälle zwischen Alveolen und Aussenluft, der Alveolardruck ist also gleich dem Umgebungsdruck (P_B). Das eingeschlossene Gas nimmt gerade das Volumen ein, das dem funktionellen Residualvolumen (FRV) entspricht.

Die rechte Seite der Gleichung umfasst die Verhältnisse nach einer Atemexkursion, wenn sich das ursprüngliche Thoraxvolumen um ΔV_{th} und der Druck um ΔP_{alv} geändert haben.

Multipliziert man die Klammerausdrücke in Gleichung 5 aus und kürzt, so erhält man

$$TGV_e \cdot \Delta P_{alv} = \Delta V_{th} (P_B - \Delta P_{alv}) \qquad (6)$$

Eine Zunahme des Thoraxvolumens bei einer Inspirationsbewegung verursacht eine gleich grosse Volumenverminderung in der abgeschlossenen Plethysmographenkammer:

$$\Delta V_{th} = \Delta V_K$$

Da aber der Shutter geschlossen ist und die Luft nicht von der Kammer zum Thorax verschoben werden kann, entsteht in der Kammer ein höherer Druck. Eicht man die Messanordnung zur Registrierung dieses Drucks durch definierte Volumenänderungen, so stellt die Druckänderung ΔP_K ein geeignetes Mass für ΔV_K dar. Unter Beachtung des Eichmasstabs kann deshalb ΔV_k durch ΔP_K ersetzt werden. Vernachlässigt man schliesslich in Gleichung 5 ΔP_{alv} gegenüber dem sehr viel grösseren P_B, so erhält man

$$TGV = \frac{\Delta P_K}{\Delta P_{alv}} \cdot P_B \qquad (7)$$

Der Quotient $\Delta P_K / \Delta P_{alv}$ ist unmittelbar aus der Verschlussdruckkurve (Abb. 3) zu entnehmen. Er entspricht dort dem Cotangens von α.

$$TGV = \cot \alpha \cdot P_B \qquad (8)$$

Gleichung 8 bedarf noch einiger Korrekturen:

1. Für die Beziehung ΔP_K zu ΔP_{alv} muss der Eichfaktor M_5 (s. Eichtabelle im Anhang) berücksichtigt werden.
2. Eicht man entsprechend dieser Ableitung den Kammerdruck durch definierte Volumenveränderung, so entspricht bei der leeren Kammer ein Kolbenhub von 50 ml einer Druckschwankung von 0,5 cm H_2O. Der Eichfaktor für das Verhältnis $\Delta V_K / \Delta P_K$ beträgt

also $M_6 = 100$ ($cm^3/cm\ H_2O$).

Die Masstäbe M_5 und M_6 werden in einem Faktor k_2 zusammengefasst.

3. Die Eichung von P_K mittels Kolbenhub geschieht an der leeren Kammer. In das Verhältnis zwischen ΔP_K und ΔV_K geht jedoch das Kammervolumen ein. Sitzt nun ein Proband in der Kammer, so verringert sich das Kammervolumen ($V_K = 900$ l) um den Raumanteil, den der Proband einnimmt (V_P). Unter diesen Bedingungen wird das Messignal (ΔP_K), das dem Kolbenhub entspricht, grösser und zwar um den Faktor

$$\frac{V_K}{V_K - V_P}$$

Erfahrungsgemäss ergibt der Quotient: Körpergewicht (KG) dividiert durch 1,1 einen guten Näherungswert für das Volumen eines Probanden. Der zu hoch gemessene Kammerdruck kann also korrigiert werden, indem man ihn mit dem Faktor

$$\frac{900 - \frac{KG}{1,1}}{900}$$

multipliziert.

4. Da die Messung des FRV unter BTPS-Bedingungen stattfindet, muss der jeweils herrschende Barometerdruck (P_B) um den Wasserdampfdruck bei Körpertemperatur (47 mm Hg.) vermindert werden.

5. Der Totraum der Messapparatur (V_o) wird vom errechneten Gesamtvolumen abgezogen.

   Damit lautet die Gleichung endgültig:

$$IGV = TGV_e = k_2 (P_B - 47) \cdot \frac{900 - \frac{KG}{1,1}}{900} \cdot \cot \alpha - V_o \qquad (9)$$

Gleichung 9 wurde in ein Diagramm übertragen. Aus diesem lässt sich das IGV ablesen, wenn man den herrschenden Atmosphärendruck, das Körpergewicht des Probanden und den Winkel α der Verschlusskurve kennt.

Will man jedoch FRV unmittelbar aus Gleichung 9 berechnen, muss beachtet werden, dass Atmosphären- und Wasserdampfdruck die Dimension mm Hg haben und erst in cm H_2O umgerechnet werden müssen.

2.4 Fehlerquellen und ihre Bedeutung für die Bestimmung der Lungenfunktionswerte.

Die beschriebene Methode zur Bestimmung von R_t ist nur unter bestimmten technischen Voraussetzungen anwendbar. Die hieraus entstehenden Fehlermöglichkeiten sind in der Tabelle 1 - 3 zusammengefasst.

Man kann die Fehler in 3 Gruppen aufteilen:

I. Fehler, die durch das Messprinzip entstehen und nicht eliminiert werden können;

II. Apparative Fehler, die ganz oder weitgehend ausgeglichen werden können;

III. Fehler bei der Durchführung der Messung, die man jedoch durch sorgfältiges Arbeiten meist vermeiden kann.

Seite 18 - 21

Tabellen 1 - 3, Fehlerquellen bei der Bestimmung von R_t, iGV und W_{Flow}/ml mit Hilfe der Bodyplethysmographie.

Grp.	Nr.	Art des Fehlers	Lit.	Kurvenform	Auswirkung auf IGV	Auswirkung auf R_t	Auswirkung auf W_{Flow}	Kautelen oder App.-Technik	Lit.
I Prinzipielle Fehler	1	Hypothese von d. isothermen Zustandsänderung trifft nicht zu	35 29	Mk verläuft zu flach; Rk verlüft zu flach	$\Delta / =$	= unter d. Bedingung, daß nur P_k sich adiabatisch ändert	=	Eichung im Volumenmaßstab	35
	2	Munddruck ≠ Alveolardruck	35 29	Mk verläuft zu flach	Δ	∇	∇	Mk möglichst langsam schreiben	35 29
	3	$V_{th} \neq V_k$ (abdominale Gasmengen)	29 30 35	~	$\Delta / =$	= (Effekt hebt sich über P_k in der Eichbeziehung P_k / P_{alv} auf)	=	vor Untersuchung keine blähende Mahlzeit	30
	4	Atemsynchrone Schwankungen von V_{th}; unterschiedliche Atemmittellage	29 35	Rk und Mk laufen insp. flacher	=	endinspiratorisch ≠ endexspirator.		Definition des TGV, bei dem R_t und W_{Flow} bestimmt werden; "mittlere Mk"; Korrektur mit IGV	29 35, 3 20
	5	RQ	15 29 34 35	Schleifen; unvollständiger Kurvenschluß	~	~	~		
	6	Herzpulsationen	16	Zacken	0	0	0	elektonische Differenzierung (nicht erprobt)	16

Grp.	Nr.	Art des Fehlers	Lit.	Kurvenform	Auswirkung auf IGV	Auswirkung auf R_t	Auswirkung auf W_{Flow}	Kautelen oder App.-Technik	Lit.
Forts. I	7	Phasenverschiebungen a) Turbulenzen b) kapazitiver Widerstand (Kompressibilität d. Luft) c) Trägheitseffekt (=b?) d) Variation der Geometrie der Luftwege e) Verteilungsstörungen	29 29 15 15 15 36 u.a.	Schleifen, Keulen und S-Form der Rk Deformierung der Mk	= /~	X	= (kein Einfluß auf Zahlenwert, wohl auf Form)	Versuch einer detaillierten Rk-Analyse	32
II Meßtechn. Fehler	1	Stabilität der Kammer gegen Druckschwankungen	29 34 35	Verunstaltung der Rk	X	X	X	Bau entsprechend Kesseltechnik	35
	2	Mundstück	35	0 (flacheRk)	0	△	△	Mundstück mit ausreichendem Zahnreihenabstand	35
	3	Aufwärmeffekt a) ohne technische Korrektur	29 35	Drift in Richtung höherer P_k	X	X	X	Ausgleich über def. Stenose zu Vergleichsgefäß	

Grp.	Nr.	Art des Fehlers	Lit.	Kurvenform	Auswirkung auf IGV	Auswirkung auf R_t	Auswirkung auf W_{Flow}	Kautelen oder App.-Technik	Lit.
Forts. II Meßtechn. Fehler	3	Fortsetzung: b) mit Korrektur	29	Phasenverschiebungen	▽	= (wenn Rk und Mk bei gleicher f geschrieben)	=	Abstimmung d. Zeitkonstanten auf f	35
	4	BTPS-Bedingungen	15 29						
		a) Temperatur oder Feuchte zu niedrig	34 35	Drift in Richtung höherer P_k	X	X	X	FT-Kompensation	17 37
		b) zu hoch		umgekehrt	X	X	X		
	5	Verschiedener Frequenzgang bei beiden Registrierkanälen	29 35	Phasenverschiebung	~	~	0	0	
III Prakt. Fehler	1	Schlucken, Singultus	34	Rk läuft n. links, Deformierung	X	X	0		
	2	Pressen oder Saugen beim Hecheln	34	eiförmige Rk	X	X	0		
	3	Backenaufblasen	34	Mk läuft zu steil	▽	△	△		
	4	Undichtigkeit	34	Rk senkrecht					
		a) Kabine		Vk deform.	X	X	0		
		b) Mundstück		α zu klein	△	▽	▽		

Grp.	Nr.	Art des Fehlers	Lit.	Kurvenform	Auswirkung auf IGV	R_t	W_{Flow}	Kautelen oder App.-Technik	Lit.
Forts.III	5	verengte Glottis	34	wie erhöhte Obstruktion	0	△	△		
	6	hohes f	35 10	Mk flacher Rk flacher	△	△	△	spezifische Frequenz jedes Probanden (dto AZV) konstant halten	10
	7	großes AZV	10	wie erhöhte Obstruktion (Turbulenz)	=	△	△		

Zeichenerklärung

Rk : Resistancekurve (Kammerdruck-Strömungsdiagramm)
Mk : Munddruckkurve (Kammerdruck-Alveolardruck-Diagramm)
= : kein Einfluß
~ : nicht voraussagbar
X : nicht auswertbar
0 : keine Aussage für IGV und R_t in der Literatur (Auswirkungen auf W_{Flow} meist ohne Angaben in der Literatur)
△ : erhöht
▽ : erniedrigt

Von den oben aufgeführten Fehlermöglichkeiten stellen die Phasenverschiebungen bei der Auswertung von Druck-Strömungs-Kurven ein Hauptproblem dar.

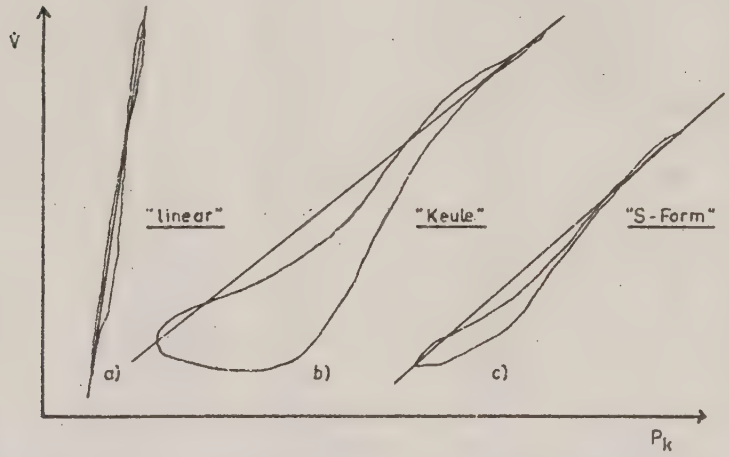


Abb. 4) Die drei häufigsten Formtypen des Kammerdruck-Strömungs-Diagramms: eingezeichnet ist jeweils die Verbindungsgerade zwischen den beiden Punkten extremen Kammerdrucks, mit deren Hilfe man den Winkel β zur Berechnung der Resistance bestimmt.

Abb. 4 zeigt die am häufigsten auftretenden Druckströmungsdiagramme. Die dargestellten 3 Formtypen kehren in einer grösseren Untersuchungsreihe immer wieder. Die Kurven werden als "linear" (Abb. 4 a), "keulenförmig" (Abb. 4 b) und "s-förmig" (Abb. 4 c) bezeichnet. Den "linearen" Kurventyp finden wir vorwiegend bei "Normalpersonen", wobei die Neigung der Kurve zur

Druckachse die Höhe des Atemwegswiderstandes angibt. Hierbei stellt die Druckströmungsbeziehung die Gerade P = R x V dar, deren erste Ableitung die mathematische Bedingung P' = R = const. erfüllt. Die Resistance kann folglich als ein konstanter Kennwert angegeben werden. Dagegen lässt sich der Kurvenverlauf in Abb. 4 b und 4 c nicht mehr durch eine Gerade beschreiben, d.h. die Resistance ist keine Konstante mehr. Die Auswertung der Keulen- und S-Kurven durch Anlegen einer Hilfsgerade bedeutet deshalb einen Fehler, der im einzelnen Fall von sehr unterschiedlicher Grösse sein kann. Das hier interessierende Problem besteht darin, einen Parameter zu finden, der diesen methodischen Fehler der Resistancebestimmung vermeidet.

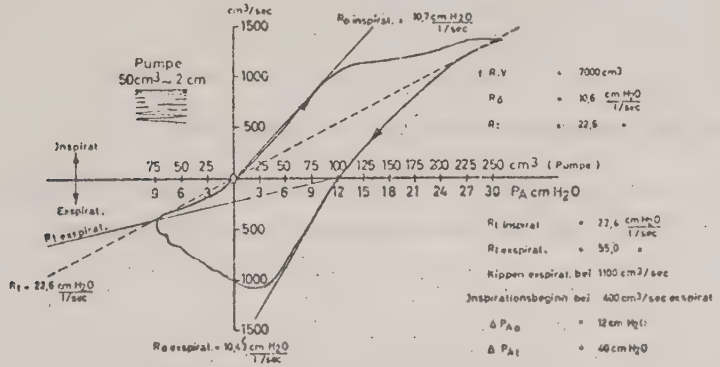


Abb. 5) Auflösung des Druck-Strömungs-Diagramms in Teilbeziehungen nach der Methode von ULMER et al (32)

ULMER (32) gibt eine Reihe von Kenngrössen an (s. Abb. 5), die durch Auflösung des Gesamtkurvenbildes in Teilgeraden eine

bessere Information über die Strömungsverhältnisse in bestimmten Atemphasen bieten soll.

Aber auch diese Methode ist nach den Berechnungen von SMIDT und MUYSERS mit Fehlern behaftet, die sich folgendermassen erklären lassen:

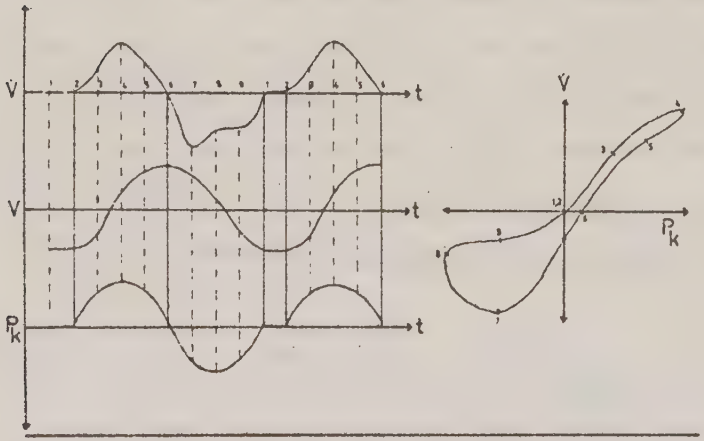


Abb. 6) Abhängigkeit von $\dot{V}$, V und P_K von der Zeit (t) und daraus abgeleitetes Druck-Strömungsdiagramm (schematisch). Die Zahlen 1 - 9 bezeichnen Zeitpunkte in gleichen Zeitintervallen.

Abb. 6 zeigt schematisch die Strömung, das Volumen und den Kammerdruck in Abhängigkeit von der Zeit. Das daneben dargestellte Druckströmungsdiagramm wurde gewonnen, indem jeweils z.Zt. t_1, t_2 usw. Strömung und Druck gemessen und gegeneinander aufgetragen wurden.

Die Punkte $t_1 - t_9$ auf der Zeitachse markieren gleiche Zeitintervalle. Da aber das Druckströmungsdiagramm den zeitlichen Ablauf nicht berücksichtigt, variieren darin die Abstände zwischen den Punkten, die $t_1 - t_9$ entsprechen, erheblich. Am deutlichsten wird dies in Atemruhelage, wo P_K und $\dot{V}$ sich nicht ändern. Im Zeitdiagramm wird dies als die Strecke $t_1 - t_2$ dargestellt, in der Druckströmungskurve ergibt sich ein einzelner Punkt.

Bei den üblichen Verfahren zur Auswertung der Druckströmungsdiagramme konstruiert man Geraden, die entweder die Endpunkte der Kurve oder zwei Punkte eines bestimmten Kurvenabschnitts verbinden. Die Steigung dieser Geraden ergibt einen Resistancewert, der jeweils über den entsprechenden Kurvenabschnitt gemittelt wurde. Nach SMIDT und MUYSERS (29) stellt der errechnete Durchschnittswert "ein Mittel aus allen vorkommenden Einzelwerten" dar, "ohne dass die jeweilige Dauer der Einzelwerte berücksichtigt wird. Man erhält also im mathematischen Sinne kein gewogenes Mittel".

Um ein gewogenes Mittel zu erreichen, schlugen die genannten Autoren vor, statt des momentanen Flusses bei einem bestimmten Alveolardruck das aus der gesamten Flusskurve durch Integration über die Zeit gewonnene Atemvolumen zu benutzen und so den zeitlichen Ablauf mit zu berücksichtigen.

Integriert man, dieser Forderung entsprechend, die Atemstromstärke über die Zeit und zeichnet das so gefundene Atemvolumen (Ordinate) synchron zur Alveolardruckänderung (Abszisse) auf, so erhält man ein Druckvolumendiagramm, dessen eingeschlossene Fläche der Atemarbeit gegen Strömungswiderstände entspricht. SMIDT und MUYSERS glaubten, dass Phasenverschiebungen zwischen Druck und Volumen sich bei diesem Verfahren nur auf Form und Lage, nicht aber auf den Flächeninhalt des Diagramms und damit auch nicht auf den gewonnenen Zahlenwert für die Atemarbeit auswirken (29).

2.5 Begriffliche Abgrenzung der Arbeit gegen Strömungswiderstände von der Gesamtatemarbeit.

Der Begriff der "Strömungsarbeit" soll klar abgegrenzt werden von der Gesamtatemarbeit, die schon vor der Bodyplethysmographie mit Hilfe der Oesophagusdruckmethode bestimmt werden konnte.

Bei diesem Verfahren registrierte man mittels eines Druckrezeptors in der Speiseröhre Druckschwankungen, die dort durch die Atmung hervorgerufen wurden. Der resultierende Oesophagusdruck entsprach weitgehend dem Druck im Pleuraspalt. Zeichnete man den Pleuradruck kontinuierlich gegen das Atemvolumen auf, so erhielt man ein Druckvolumendiagramm. Die Fläche dieses Diagramms entsprach der Arbeit, die aufgewandt werden musste, um folgende Kräfte zu überwinden:

1. Die elastische Rückstellkraft des Lungengewebes,
2. die innergewebliche Reibung in der Lunge ("viskoser Gewebswiderstand"),
3. Kräfte, die während der Atmung im Bronchialsystem auftreten; den weitaus grössten Anteil stellen die Widerstände gegen die Luftströmung.

Die Arbeit gegen die Kräfte unter 2. und 3. wurde auch als "viskose Atemarbeit" bezeichnet und konnte graphisch von der "elastischen Arbeit" getrennt werden.

Demgegenüber dient die Teilarbeit, mit der wir uns beschäftigen wollen, zur Überwindung ausschliesslich der Bronchialwiderstände (s. oben unter 3.). Da die Höhe dieser Arbeit in erster Linie vom Grad der Bronchialobstruktion abhängt, stellt sie ein geeignetes Mass zu deren quantitativer Erfassung dar. Ob sie dabei entsprechend dem Vorschlag von SMIDT und MUYSERS die Resistance zu ersetzen vermag oder sogar den klinischen Befund einer Bronchialobstruktion besser beschreibt, ist Thema dieser Arbeit.

3 Methodik

3.1 Parameter

Es wurden 139 männliche Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (chronische Bronchitis, Asthma bronchiale) untersucht.

Mit einem volumenkonstanten Bodyplethysmographen ("Siregnost FD 90" mit FT-Kompensationsrechner und Funktionsmessplatz "Siregnost FD 40", Firma Siemens AG, Erlangen) wurden bestimmt:

1. das intrathorakale Gasvolumen (IGV)
2. die Resistance (R_t),
3. die Arbeit gegen Strömungswiderstände (W_{Flow}/ml),
4. die spezifische Resistance (R_s), das ist das Produkt aus $R_t \times IGV$.

Lag der Wert für R_t unter 3,5 cm H_2O/l/sec., so wurde ein Histamin-Provokationstest durchgeführt. Der Proband inhalierte Histamin bis zur Reizschwelle der Bronchien. Als Reizschwelle wurde eine Zunahme der R_t um mehr als 20% des Ausgangswertes definiert.

Patienten mit einem Resistancewert über 3,5 cm H_2O/l/sec. inhalierten 15 Atemzüge eines 2%-igen Orciprenalin-Aerosols (Alupent^R).

Da die Orciprenalin-Wirkung nach 20 Minuten am deutlichsten nachzuweisen ist, wurde nach dieser Zeit ein zweiter Untersuchungsgang angeschlossen.

3.2 Differenzierung der Druckströmungsdiagramme nach der Form.

Die Untersuchungsprotokolle mit je 4 Parametern wurden nach den Formcharakteristika der Druckströmungsdiagramme (linear, s-förmig, keulenförmig) in 3 Gruppen eingeteilt. Einzelne Grenzfälle zwischen den Gruppen linearer und s-förmiger Druckströmungskurven ordneten wir anhand folgender Zusatzkriterien ein:

a. Kurvenbilder, die in unmittelbarer Nähe der in-exspiratorischen Umschlagspunkte etwas s-förmig gekrümmt waren, im wesentlichen aber eine gleichbleibende, nicht zu geringe Steigung (β meist über 50°) aufwiesen, zählten wir zur linearen Gruppe;

b. Diagramme, die auch in ihrem Mittelteil einen geschwungenen Verlauf zeigten und bei denen der graphisch ermittelte Winkel β zwischen Druckachse und Steigungsgerade bis auf wenige Ausnahmen unter 50° betrug, wurden zu den s-förmigen Kurven gerechnet.

7 Kurven liessen sich anhand dieser Kriterien in keine der 3 Gruppen einordnen. Sie wurden daher aus der weiteren Betrachtung eliminiert.

16 männliche Studenten im Alter von 21 - 32 Jahren, die nach Anamnese und Befund gesund erschienen, wurden ebenfalls body-

plethysmographisch untersucht, jedoch ohne Überprüfung der bronchialen Reizschwelle. Das Programm umfasste bei ihnen eine einmalige Bestimmung der Resistance und des intrathorakalen Gasvolumens und unmittelbar anschliessend eine Serie von 10 Druck-volumendiagrammen zur Ermittlung der Arbeit gegen Strömungswiderstände. Diese Serie sollte Aufschluss über die physiologische Variationsbreite dieser Arbeit bei einem einzelnen Probanden geben. Aus dieser Untersuchung werden nur einige Einzelbeobachtungen mitgeteilt.

3.3 Auswertung der Druckvolumendiagramme; Berechnung der Arbeit gegen Strömungswiderstände

Die Arbeit gegen Atemwegswiderstände ist das Integral des geförderten Volumens über den Alveolardruck.

$$W_{Flow} = \int V \cdot d P_{alv} \qquad (10)$$

Graphisch lässt sich dieses Integral als Druckvolumendiagramm aufzeichnen, wie es in Abb. 7 schematisch dargestellt wird.

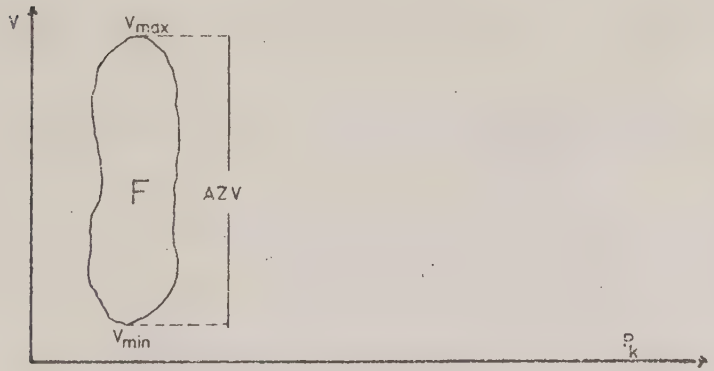


Abb. 7) Druck-Volumen Diagramm

V_{max} = Umkehrpunkt am Ende der Inspiration

V_{min} = Umkehrpunkt am Ende der Exspiration

AZV = Atemzugvolumen ($V_{max} - V_{min}$)

Eichung: 1 mm auf der Kammerdruckachse entspricht 0,01 cm H_2O

1 mm auf der Volumenachse entspricht 10 ml

Um aus einem solchen Diagramm die Arbeit berechnen zu können, benötigt man seinen Flächeninhalt (F).

Nach der Polygonformel, die eine Flächenbestimmung aus n Koordinatenpaaren X, Y (i = 1 - n) zulässt (24), wurde die Flächenberechnung vorgenommen. Die Formel lässt sich für kleine n, z.B. für das Dreieck (n = 3), leicht beweisen und lautet für diesen Fall (Abb. 8)

$$2F = \begin{vmatrix} X_1 & Y_1 \\ X_2 & Y_2 \end{vmatrix} + \begin{vmatrix} X_2 & Y_2 \\ X_3 & Y_3 \end{vmatrix} + \begin{vmatrix} X_3 & Y_3 \\ X_1 & Y_1 \end{vmatrix} \qquad (11)$$

oder $F = 1/2\left[(X_1 Y_2 - X_2 Y_1) + (X_2 Y_3 - X_3 Y_2) + (X_3 Y_1 - X_1 Y_3)\right]$

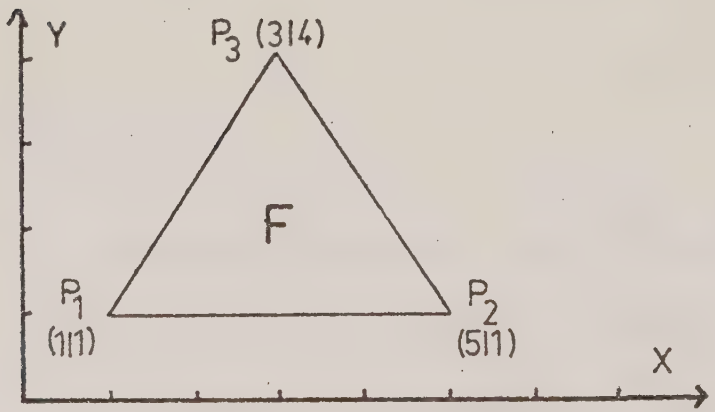


Abb. 8) Berechnung einer Dreiecksfläche aus gegebenen Koordinaten für $P_1 - P_3$ nach der Polygonformel (Gleichung 11 und 12).

$F = 1/2\left[(1\text{-}5) + (2\text{o}\text{-}3) + (3\text{-}4)\right] = 6$

Für eine beliebige Fläche mit n "Eck"-Punkten lässt sich analog zur Gleichung 11 schreiben

$$2F = \sum_{i=1}^{n} \begin{vmatrix} X_i & Y_i \\ X_{i+1} & Y_{i+1} \end{vmatrix} \quad \text{oder}$$

$$F = 1/2 \sum_{i=1}^{n} (X_i \cdot Y_{i+1} - Y_i \cdot X_{i+1}) \qquad (12)$$

wobei die Bedingung erfüllt sein muss, dass

$$X_{n+1} = X_1 \quad \text{und} \quad Y_{n+1} = Y_1$$

F in Gleichung 12 stellt die Arbeit gegen Strömungswiderstände dar, wenn

1. X dem Kammerdruck P_K entspricht, der mittels der Kammerdruckbeziehung in den Alveolardruck umgerechnet werden muss,
2. Y für das geförderte Volumen steht,
3. die Flächendimension (mm^2) auf Druckvolumenbenennung umgeeicht wird (siehe Eichtabelle im Anhang).

Für die Strömungsarbeit erhält man demnach

$$W_{Flow} = k_3 \cdot F \cdot \operatorname{tg} \alpha \qquad (13)$$

W_{Flow} in Gleichung 13 stellt die Arbeit dar, welche während eines Atemzyklus aufgewandt wird, und hängt deshalb von der Höhe des Atemzugvolumens ab. Um die Strömungsarbeit zweier Probanden mit verschiedenen Atemzugvolumina vergleichen zu können, ist es zweckmässig, die Arbeit auf die Volumeneinheit (= 1 ml) zu beziehen. Das Atemzugvolumen (AZV) kann im Diagramm (Abb. 7) direkt als $V_{max} - V_{min}$ (Dimension: mm) abgelesen werden. Nach Einsetzen des Eichfaktors für das Volumen ergibt sich als Strömungsarbeit pro ml:

$$W_{Flow}/ml = \frac{k_4 \cdot F \cdot tg\,\alpha}{AZV} \qquad (14)$$

Entsprechend den Gleichungen 12 und 14 wurde ein Programm in "ALGOL" formuliert, das im folgenden wiedergegeben wird:

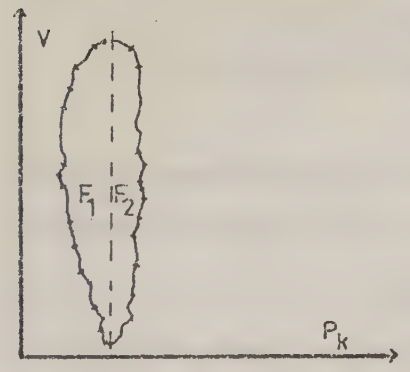
```
'BEGIN' 'INTEGER' I, I1, J, K, DIFF;
        'REAL'    ALPHA,ALPHAB, FLA, INFLA, EXFLA,
                  ARBEIT, EXSPAR, INSPAR,
                  RELARB, TAN, FAK1, FAK2, NR;
        'INTEGER' 'ARRAY' X, Y [1 : 80]; NLCR;

        FAK1 :=  3.333;
        FAK2 :=   10 ;

    ANF: READ (NR);

             'IF' NR 'NOT GREATER' 0 'THEN' 'GOTO' ENDE;

             READ (ALPHA); ALPHAB:=ALPHA*3.141592654/180;

             I := 1;
             TAN := SIN (ALPHAB) / COS (ALPHAB);

             READ (X[1], Y[1]);
```

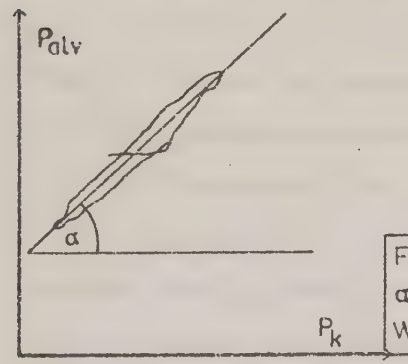
```
ZUR 1: I := I+1;
       READ (X[I], Y[I]);
       'IF' X[I] 'EQUAL' X[1] 'AND' Y[I] 'EQUAL' Y[1]
       'THEN' 'GOTO' WEITER;
       'GOTO' ZUR 1;

WEITER: I1 := I;
       J  := I + 1;
       READ (X[J], Y[J]);

       I:=I+1;


ZUR 2: I := I+1;
       READ (X[I], Y[I]);
       'IF' X[I] 'EQUAL' X[J] 'AND' Y[I] 'EQUAL' Y[J]
       'THEN' 'GOTO' BER;
       'GOTO' ZUR 2;

BER: INFLA := EXFLA := Ø;

     'FOR' K := 1 'STEP' 1 'UNTIL' I1 - 1
           'DO' EXFLA := EXFLA + .5 × (X[K] × Y[K+1]
                                     - X[K+1] × Y[K]);

     'FOR' K := I1 + 1 'STEP' 1 'UNTIL' I - 1
           'DO' INFLA := INFLA + .5 × (X[K] × Y[K+1]
                                     - X[K+1] ×Y[K]);

     EXFLA:=ABS(EXFLA); INFLA:=ABS(INFLA);

     FLA := EXFLA + INFLA;

     EXSPAR := TAN × FAK1 ×EXFLA;

     INSPAR := TAN × FAK1 ×INFLA;

     ARBEIT := EXSPAR + INSPAR;


     DIFF := Y[I1-1] - Y[1];

     RELARB := ARBEIT / DIFF / FAK2;


     NLCR; NLCR; NLCR; NLCR; NLCR; NLCR;

     WRITE (''LUNGENFUNKTION BODYPLETHYSMOGRAPHIE,

            HACKENBRUCH, FROEHLIG, HOMBURG   Ø1.Ø9.7Ø'');
     NLCR; NLCR; NLCR; NLCR;
```

```
        WRITE (''LFD.NR., LVA NR., INDEX                    '');
        FIXTA (3,5,NR);
        NLCR;

        WRITE (''ALPHA    ''); FIXTA (2,1,ALPHA);
        WRITE (''     TANGENS  ''); FIXTA (2,5,TAN);
        NLCR; NLCR; NLCR;

        J := 1;

        'FOR' K := 1 'STEP' 1 'UNTIL' I 'DO'
              'BEGIN' FIXTA (3,Ø,X[K]); WRITE ('' - '');
                      FIXTA (3,Ø,Y[K]);

                      'IF' K 'EQUAL' I1 'THEN' J := Ø;

                     'IF' J 'DIV' 5 * 5 'EQUAL' J 'THEN'
                      'BEGIN' NLCR;  NLCR 'END'
                      'ELSE' SPACE (5)     ; J := J+1
              'END';  NLCR; NLCR; NLCR;

        WRITE (''FLAECHE EXSP.    ''); FIXTA (6,Ø,EXFLA);
        WRITE ('' MM2'');
        NLCR;

        WRITE (''FLAECHE INSP.    ''); FIXTA (6,Ø,INFLA);
        WRITE ('' MM2'');
        NLCR;

        WRITE (''FLAECHE GES.     ''); FIXTA (6,Ø,FLA);
        WRITE ('' MM2'');
        NLCR;
        NLCR;

        WRITE (''EXSP. ARBEIT     ''); FIXTA (6,3,EXSPAR);
        WRITE ('' GCM'');
        NLCR;

        WRITE (''INSP. ARBEIT     ''); FIXTA (6,3,INSPAR);
        WRITE ('' GCM'');
        NLCR;

        WRITE (''GES.  ARBEIT     ''); FIXTA (6,3,ARBEIT);
        WRITE ('' GCM'');
        NLCR;

        WRITE (''REL.  ARBEIT     ''); FIXTA (6,3,RELARB);
        WRITE ('' GCM / ML'');

        PAGE; 'GOTO' ANF;

ENDE: 'END'
```

Abb. 9) Programm zur Berechnung der Arbeit gegen Strömungswiderstände aus gegebenen Druck-Volumen-Diagrammen.

Am Beispiel einer Originalarbeitskurve (Abb. 10) wird die praktische Auswertung der Druckvolumendiagramme aufgezeigt.





Nr.	081.01540	
	F_1	F_2
	P_k V	P_k V
	15 2	15 2
	14 2	15 52
	13 4	18 51
	12 8	19 48
	11 12	19 34
	10 14	20 32
	9 18	19 29
	8 22	20 28
	7 28	20 26
	6 30	19 23
	7 32	18 20
	7 41	19 15
	8 44	18 10
	9 48	18 6
	12 51	15 2
	14 52	
	15 52	
	15 2	
F	299	182
α	42°	
W_{Flow}/ml	2.887	gcm/ml

Abb. 10) Originalarbeitskurve und Kammerdruck-Alveolar-Druck-Beziehung: eingezeichnet sind die Koordinaten zur Berechnung der Strömungsarbeit.

α = Steigungswinkel der Kammerdruck-Alveolardruck-Beziehung

F_1, F_2 = für die Berechnung benutzte Teilflächen

W_{Flow}/ml = berechnete Strömungsarbeit

Eichung entspricht Abb. 7.

Ähnlich dem Flächenintegral liefert die Polygonformel (Gleichung 12) bei willkürlicher Lage des Koordinatensystems stets gleiche Werte, solange die flächenbegrenzende Kurve nicht durch mehrere Quadranten verläuft. Es war zweckmässig, den Nullpunkt im Koordinatensystem

1. auf die Kreuzung einer senk- und einer waagerechten Zentimeterlinie des Millimeterpapiers zu legen, um die Messung des Achsabstandes zu erleichtern,
2. möglichst nahe an die Arbeitskurve zu legen, um hohe P- und V-Werte zu vermeiden,
3. so zu legen, dass keine negativen Koordinaten auftraten, was die Formel und das Programm kompliziert hätte (Verlegung der ganzen Kurve in den I.-Quadranten).

Durch die Volumenextrempunkte V_{min} und V_{max} (Abb. 7) wurde eine Gerade gelegt, welche die Gesamtfläche in zwei Teilflächen F_1 und F_2 zerlegte (Abb. 10) und programmtechnisch auf einfachste Weise erlaubte, das jeweilige Atemzugvolumen für die Berechnung zu ermitteln. V_{min} und V_{max} liegen nicht immer genau am Umschlag von In- und Exspiration, und zwar aus folgenden Gründen:

1. Bei automatischer Markierung des in-exspiratorischen Phasenwechsels sind die Umschlagpunkte in Druckrichtung nicht genau festzulegen. Das gilt insbesondere bei Patienten

mit starker Obstruktion (breite Kurven in Richtung der P-Achse.

2. Durch die auftretenden Phasenverschiebungen wird eine gültige Abgrenzung der In- von der Exspiration unmöglich.

Auf eine Trennung der Arbeit in einen in- und exspiratorischen Anteil wurde deshalb verzichtet.

Jeder Punkt, an dem die Druckvolumenkurve vom linearen Verlauf abwich, erhielt eine Markierung, und seine Koordinaten wurden als Abstand von der Druck- bzw. Volumenachse in ganzen Millimetern angegeben. Auf diese Weise ergab sich für jede Arbeitskurve eine Liste von Wertepaaren, wie sie Abb. 10 als Beispiel zeigt. Bei einem RQ unter 1 oder bei ungleichen In- und Exspirationsvolumen waren die Kurven manchmal nicht ganz geschlossen. In diesen Fällen wurde durch Interpolation ein Kurvenschluss erreicht.

Die Koordinaten, im Durchschnitt etwa 40 Wertepaare, wurden zusammen mit dem Winkel α der Verschlussdruckkurve und einer Kennummer auf einen Lochstreifen übertragen und in den Elektronenrechner eingegeben. Die Maschine druckte neben den Rechenergebnissen auch die eingegebenen Daten mit aus. Zur Kontrolle wurden diese mit den Koordinaten der Diagramme verglichen und der ausgedruckte Flächeninhalt in einer Über-

schlagsrechnung geprüft. Auf diese Weise wurden Fehler beim Markieren und Ablesen der Koordinaten, Tippfehler auf dem Lochstreifen und Einlesefehler der Maschine eliminiert. Das Programm erwies sich bei Testung mit geometrisch regelmässigen Flächen als richtig.

3.4 Statistische Auswertung

Die Messwerte des Kollektivs sind annähernd logarithmisch normalverteilt. Aus den 4 logarithmisch transformierten Funktionswerten (IGV, R_t, R_s und W_{Flow}/ml) wurde eine Korrelationsmatrix erstellt. Die Reaktion des Bronchialsystems auf Histamin- bzw. Orciprenalinmedikation wurde mit Hilfe des Vorzeichenrangtestes nach WILCOXON auf Signifikanz geprüft.

4 Ergebnisse

	$W_{Flow/ml}$	R_t	IGV	R_s
$W_{Flow/ml}$	1			
R_t	0.89 +	1		
IGV	0.15	0.13	1	
R_s	0.81 +	0.89 +	0.75 +	1

Tab. 5) Korrelationsmatrix der untersuchten Parameter: W_{Flow}/ml R_t, IGV und R_s. (+ = p = 0,001, p = Irrtumswahrscheinlichkeit).

Die Einzelergebnisse der 139 Patienten sind aus Tab. 4 (im Anhang) ersichtlich.

Die Tabelle 5 zeigt die Korrelationsmatrix der 4 Parameter W_{Flow}/ml, R_t, IGV und R_s. Lediglich die Korrelationskoeffizienten des IGV gegen W_{Flow}/ml und R_t zeigen keine Signifikanz gegen Null. R_t, R_s und W_{Flow}/ml dagegen sind hoch korreliert, ebenso wie R_s und IGV. Hierbei handelt es sich jedoch um einen Sonderfall (s. Diskussion).

Aus Tab. 5a und 5b ist die Reaktion des Bronchialsystems der untersuchten Patienten auf Histamin und Orciprenalin zu entnehmen. Unter Histamin kommt es zu einer Zunahme der R_t und auch der W_{Flow}/ml, die mittlere prozentuale Zunahme, gemessen am Ausgangswert, beträgt 125 bzw. 109 %, beide Parameter verändern sich also in der gleichen Grössenordnung.

Unter Einwirkung von Orciprenalin verbessern sich die R_t-Werte sowohl wie die Ergebnisse der W_{Flow}/ml. Der Grad der Besserung ist umso stärker, je höher die Ausgangswerte sind. Auch hier sind die Änderungen nach der Medikation, prozentual vom Ausgangswert gesehen, für beide Parameter in der gleichen Grössenordnung.

		vor Histamin	nach Histamin	mittlere Zunahme $\bar{d}$ absolut	prozentual	Signifikanz gegen 0, P=0,001 Prüfgröße	Schranke
R_t cm H_2O/l/s	m	2.54	6.07	3.53	125	4.0	195
	s	±0.56	±3.70	±3.51	±109	-	-
$W_{Flow/ml}$ gcm/ml	m	1.94	4.03	2.09	109	44.5	195
	s	±0.48	±2.24	±2.02	±101	-	-

Tab. 5a) Das Verhalten der R_t und der W_{Flow}/ml nach Inhalation von Histamin. m = Mittelwert, s = Standardabweichung, $\bar{d}$ = Mittelwerte der Differenzen, die beiden letzten Spalten zeigen die Prüfgrösse für WILCOXON-Vorzeichenrangtest.

			vor Orciprenalin	nach Orciprenalin	mittl. Abnahme $\bar{d}$ absolut	prozentual	Signifikanz gegen 0 Prüfgröße	Schranke	P
lineare Form n=37	R_t cm H_2O/l/s	m	4.8	3.6	1.2	25	38.5	120	0.01
		s	±0.94	±1.23	±0.99	±20	-	-	-
	$W_{Flow/ml}$ gcm/ml	m	3.23	2.86	0.37	7	208.5	221	0.05
		s	±0.93	±0.92	±0.80	±26	-	-	-
Knicken n=23	R_t	m	9.4	5.3	4.1	43	0	35	0.01
		s	±2.0	±1.6	±2.0	± 8	-	-	-
	$W_{Flow/ml}$	m	7.12	4.57	2.55	35	3.0	35	0.01
		s	±1.85	±1.48	±1.25	±15	-	-	-
S-form n=32	R_t	m	7.5	4.7	2.8	33	20.0	94	0.01
		s	±2.1	±1.4	±2.1	±22	-	-	-
	$W_{Flow/ml}$	m	5.46	3.80	1.66	27	48.5	86	0.01
		s	±1.60	±1.35	±1.45	±23	-	-	-

Tab. 5b) Verhalten der R_t und der W_{Flow}/ml nach Inhalation von Orciprenalin unter Berücksichtigung der verschiedenen Kurvenformen der R_t. Abkürzungen wie Tab. 5a).

5 Diskussion

In der vorliegenden Untersuchung sollte geprüft werden, ob die Flow-Resistance als obstruktionsbeschreibender Parameter durch die Strömungsarbeit ersetzt werden kann. Diese Frage interessiert vor allem bei nichtlinearem Kurvenverlauf der Flow-Resistance. In solchen Fällen ist eine mathematisch korrekte Auswertung dieser Kurven nicht mehr möglich. Methodisch soll dieses Problem durch eine Korrelationsanalyse gelöst werden; das heisst, wenn beide Parameter den gleichen Sachverhalt gültig beschreiben, so muss man einen engen korrelativen Zusammenhang zwischen ihnen fordern. Der Grad der Abhängigkeit lässt sich dabei mit einem Korrelationskoeffizienten erfassen. Ein hoher Koeffizient (nahe 1) bestätigt einen engen Zusammenhang, ein niedriger bedeutet demgegenüber, dass beide Parameter verschiedene Aussagen enthalten. Die Parameter sind dann nicht beliebig gegeneinander austauschbar. Beide zusammen können einen gegebenen Sachverhalt jedoch unter Umständen vollständiger beschreiben.

Aufgrund theoretischer Überlegungen werden bei einer Korrelation von R_t und W_{Flow}/ml folgende Ergebnisse erwartet:

1) Da die Arbeit gegen Strömungswiderstände in erster Linie vom Bronchialwiderstand abhängt, muss der Korrelationskoeffizient r einen hohen Wert erreichen, zumindest bei linearem Verlauf der Resistancekurve.

2) Da die Bestimmung von R_t bei nichtlinearem Kurvenverlauf unsicher ist und die Resistance in diesen Fällen die Strömungswiderstände wahrscheinlich nicht exakt beschreibt, wird für das Gesamtkollektiv ein deutlich kleinerer Korrelationskoeffizient erwartet.

3) Die Unsicherheit bei der Bestimmung von R_t nimmt mit grösserwerdenden Phasenverschiebungen in den Druckströmungskurven zu. Unterteilt man das Gesamtkollektiv deshalb nach der Kurvenform und errechnet die Korrelation für jede Gruppe gesondert, so sollte r in der Reihenfolge "linear", "S-Form", "Keule" abnehmen.

Die Anwendung der Korrelationsanalyse hat Normalverteilung der Daten zur Voraussetzung. Bei nachgewiesenen Korrelationen muss stets geprüft werden, ob der Zusammenhang echt ist oder zufällig durch Begleitumstände entstanden ist. Auf diese Probleme wird im folgenden zunächst eingegangen.

5.1 Prüfung auf Normalverteilung:

Die Korrelationsanalyse setzt voraus, dass die beiden Variablen, die miteinander korreliert werden, zweidimensional normalverteilt sind. Die Messergebnisse für das intrathorakale Gasvolumen (IGV), die Resistance (R_t), die spezifische Resistance (R_s = IGV x R_t) und die Arbeit gegen Strömungswiderstände (W_{Flow}/ml) fassten wir zu einer Stichprobe von n = 139 Untersuchungen zusammen und prüften die Verteilung mittels Schiefe und Exzess. Wie aus Tabelle 6 zu ersehen ist, zeigte insbesondere die Schiefe relativ hohe positive Werte und wies damit für unser Kollektiv eine linksschiefe Verteilung aus.

Nach logarithmischer Transformation (U = log X, wobei X die numerische und U die transformierte Variable darstellt) wurden für Schiefe und Exzess die in Tabelle 6 aufgeführten Werte errechnet. Ein grosser Teil der Prüfgrössen liegt nun innerhalb der angegebenen Grenzen oder hat sich ihnen stark angenähert.

Prüft man die Verteilung der transformierten Kenndaten mit Hilfe des Chi-Quadrat-Anpassungstests, so lässt sich die Nullhypothese: Gleichheit der vorliegenden logarithmischen Verteilung mit der Normalverteilung nicht widerlegen. Die in Tabelle 6 eingetragenen Prüfgrössen errechnen sich bei automatischer Einteilung in 3 Klassen und liegen unter der für 2 Freiheitsgrade angegebenen Schranke ($\chi^2_{2;\,0,05} = 5,99$). Die Messdaten dürfen also zumindest als

angenähert logarithmisch normalverteilt angesehen werden. Damit darf auch die Korrelationsrechnung auf die vorliegenden transformierten Daten angewandt werden.

	VOR TRANSFORMATION		NACH LOGARITH. TRANSFORMATION		
	Schiefe	Exzeß	Schiefe	Exzeß	χ-TEST
Grenzen	± 0.21	± 0.41	± 0.21	± 0.41	PRÜFWERT
IGV	0.67	0.79	- 0.35	0.63	1.20
R_t	0.99	0.50	- 0.10	- 0.56	3.83
R_s	1.18	0.65	- 0.05	- 0.40	5.37
$W_{Flow/ml}$	0.92	- 0.01	- 0.14	- 0.43	3.98

Tab. 6) Prüfung von IGV, R_t, R_s und W_{Flow}/ml aus einer Stichprobe von 139 Untersuchungen auf Normalverteilung. Angegeben sind Schiefe und Exzess vor und nach logarithmischer Transformation. Die Verteilung nach logarithmischer Transformation wurde ausserdem mittels χ^2-Anpassungstests auf Normalität geprüft (die Tabelle enthält die errechneten Prüfwerte nach automatischer Klassifizierung (5 Klassen).
Schranke ist $\chi^2_{2;\,0,05} = 5,99$; p = Irrtumswahrscheinlichkeit.
Die Prüfquotienten deuten bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% auf das Vorliegen einer logarithmischen Normalverteilung.

5.2 Korrelationsanalyse

In Tabelle 5 ist eine Korrelationsmatrix der vier Stichprobenmerkmale dargestellt.

	$W_{Flow/mt}$	R_t	IGV	R_s
$W_{Flow/mt}$	100			
R_t	79.2	100		
IGV	2.3	1.7	100	
R_s	65.6	79.2	56.3	100

Tab. 7) Bestimmtheitsmass B (= r^2) in Prozent.
r entsprechend Tab. 5.

Tabelle 7 zeigt die Quadrate der Korrelationskoeffizienten. r^2 ist das "Bestimmtheitsmass" B (LINDER 25) und ist Ausdruck für die Streuung der jeweils korrelierten Merkmalspaare um eine geschätzte Regressionsgerade. B gibt den Prozentsatz an, mit dem das eine Merkmal aus der Veränderung des zweiten durch lineare Regression erklärt werden kann (25).

In der Korrelationsmatrix (Tab. 5) finden sich vier Koeffizienten, die sich von O unterscheiden ($p = 0,001$). Da die spezifische Resistance das Produkt zweier Merkmale (IGV und R_t) ist, muss die hohe Korrelation mit jedem dieser Merkmale zum Teil als formalrechnerisch gedeutet werden.

Von besonderem Interesse sind jedoch die beiden übrigen Korrelationen, die Ausdruck eines engen Zusammenhangs zwischen der Strömungsarbeit W_{Flow}/ml und dem Atemwegswiderstand (R_t bzw. R_s) sind. Bei gleicher Besetzungszahl ist die Beziehung R_t/W_{Flow}/ml mit 0,89 stärker ausgeprägt als die Korrelation R_s/W_{Flow}/ml (r = 0,81). Bei der Deutung dieses Unterschieds muss bedacht werden, dass die spezifische Resistance den Einfluss der Atemmittellage auf Form und Weite der Atemwege berücksichtigt, während R_t und W_{Flow}/ml nicht mit dem jeweiligen thorakalen Gasvolumen korrigiert werden. Die Korrelation zwischen R_s und W_{Flow}/ml enthält also ein korrigiertes und ein unkorrigiertes Merkmal; in die Korrelation zwischen R_t und W_{Flow}/ml gehen jedoch zwei unkorrigierte und daher besser vergleichbare Werte ein. Daraus erklärt sich der engere Zusammenhang zwischen W_{Flow}/ml und R_t.

Für den Versuch, einen Zusammenhang zwischen Resistance und Atemarbeit zu sichern, scheint es also zweckmässig, R_t unkorrigiert in die Berechnung einzubringen.

5.3 Korrelation zwischen W_{Flow}/ml und R_t

Zahlenmässig bedeutet der hohe Wert für die Korrelation zwischen W_{Flow}/ml und R_t einen engen linearen Zusammenhang zwischen der Strömungsarbeit und der Resistance. Dieses Ergebnis entspricht der oben formulierten Erwartung. Dass der Koeffizient r nicht genau gleich 1 ist, kann durch die Bedingungen des Experiments erklärt werden, wo Messwerte innerhalb einer bestimmten Fehlerbreite um die tatsächlichen Pararneter schwanken.

Dies gilt in besonderem Masse für R_t, dessen Bestimmung mit dem Auftreten von Phasenverschiebungen unsicherer wird. Die Phasenverschiebungen und mit ihnen der Fehler bei der Bestimmung von R_t nehmen in der Reihenfolge: "lineare","S-förmige", "keulenförmige" Kurven zu. In gleicher Reihenfolge sollte der gesondert für jede dieser Gruppen berechnete Korrelationskoeffizient kleiner werden. Die Strömungsarbeit dient dabei gewissermassen als fehlerfreie Bezugsgrösse.

Unterteilt man die gesamte Stichprobe von n = 139 Untersuchungen nach der Form des Druck-Strömungs-Diagramms in drei Gruppen, so errechnen sich die in Tabelle 8 dargestellten Korrelationen.

Form der R_t-Kurve	n_i	r_i	P %
"linear"	81	0.75	0.1
"Keule "	23	0.64	0.1
"S-Form"	32	0.78	0.1

Tab. 8) Korrelation zwischen R_t und W_{Flow}/ml nach Aufteilung der Stichprobe von n = 136 Probanden entsprechend der Form des Druck-Strömungs-Diagramms.
n_i = Besetzungszahl der Gruppen
r_i = Korrelationskoeffizient
p = Irrtumswahrscheinlichkeit

Die drei angegebenen Koeffizienten unterscheiden sich von 0 (p = 0,001). Dagegen lassen sich Unterschiede zwischen den einzelnen Werten nicht nachweisen, da die Prüfgrösse $\chi^2_{2;\,0,05}$ unter der geforderten Schranke von 5,99 liegt. Tab. 9) zeigt die Berechnung der Prüfgrösse entsprechend der Formel:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^{k} (n_i - 3)\,(\dot{z}_i - \hat{z})^2$$

	r_i	$\dot{z}_i$	n_i	n_i-3	$\dot{z}_i(n_i-3)$	$\dot{z}_i-\hat{\dot{z}}$	$(\dot{z}_i-\hat{\dot{z}})^2$	$(n_i-3)(\dot{z}_i-\hat{\dot{z}})^2$
Linear	0.75	0.973	81	78	75.9	0.016	0.000256	0.01995
Keule	0.64	0.758	23	20	15.2	0.199	0.039601	0.79200
S-Form	0.78	1.045	32	29	30.3	0.088	0.007744	0.22450
				127	121.4			1.03645
				$\hat{\dot{z}}$ = 0.957			χ^2 = 1.036	
				$\bar{r}$ = 0.74			FG = 2	
							χ^2_{tab} = 5.99	

Tab. 9) Berechnung der Prüfgrösse χ^2 zur Sicherung eines signifikanten Unterschieds zwischen den Korrelationskoeffizienten aus Tab. 8) (r_i) mit Hilfe der $\dot{z}$-Transformation (Rechenschema entnommen aus 25; die gewählten Symbole siehe dort).
Bei 2 Freiheitsgraden und P = 0,05 liegt die berechnete Prüfgrösse χ^2 unter der geforderten Schranke $\chi^2_{2;0,05}$, d.h. ein Unterschied zwischen den Korrelationskoeffizienten r_i kann mit P = 0,05 nicht gesichert werden.
$\bar{r}$ ist der mittlere Korrelationskoeffizient aller drei Gruppen der Tab. 8).

Tab. 9) enthält ausserdem einen Wert $\bar{r}$ = 0,74. Dieser stellt den mittleren Korrelationskoeffizienten dar, den man mit Hilfe der $\dot{z}$-Transformation aus den Gruppenkoeffizienten berechnen kann. Dieses Verfahren ist zulässig, weil vorher die Homogenität der drei Gruppenkoeffizienten geprüft wurde.

$\bar{r}$ ist um 0,15 kleiner als der ursprünglich für das Gesamtkollektiv ermittelte Korrelationskoeffizient $r_g = 0,89$ (g = gesamt). Diese Differenz entspricht dem Effekt, der durch die Inhomogenität des Gesamtkollektivs hervorgerufen wird. In einem Kapitel über die "Typisierung korrelativer Zusammenhänge" beschreibt L. SACHS den zugrundeliegenden Mechanismus so: "Das Material besteht aus verschiedenen Teilmassen, die in verschiedenen Bereichen des Koordinatensystems liegen. Unterscheidet man die Teilmassen nicht, so wird durch die Lageunterschiede der Punktwolken ein Korrelationseffekt erzielt". Tab. 10) enthält nebeneinander die Korrelationskoeffizienten des Gesamtkollektivs (r_g) und der Gruppen, die nach Unterteilung des Gesamtkollektivs entsprechend der Form des Druck-Strömungs-Diagramms entstehen.

vor Behandl. gesamt			nach der Kurvenform unterteilt in "linear"		"Keule"		"S-Form"	
r_g	s_{R_t}		r_l	s_{R_t}	r_k	s_{R_t}	r_s	s_{R_t}
0.89	3.07		0.75	1.46	0.64	2.45	0.78	2.59

Tab. 10) Korrelationskoeffizienten zwischen R_t und W_{Flow}/ml; n = 139 Untersuchungen.
r_g = Korrelation der gesamten Stichprobe; r_l, r_k, r_s = Korrelation nach Unterteilung in eine "lineare", eine "keulen-" und eine "S-förmige" Gruppe. Neben den Korrelationskoeffizienten jeweils die Standardabweichung für R_t als Mass für die Homogenität der Gruppe.

Es zeigt sich, dass r_g nach der Unterteilung des Patientengutes auf deutlich niedrigere Werte sinkt. Ausdruck für die grössere Homogenität der Teilgruppen ist die geringere Standardabweichung (s) im Vergleich mit dem Gesamtkollektiv. Die Standardabweichung s ist jeweils für die Resistance berechnet und trägt in Tabelle 10) deshalb den Index (R_t). Dabei sollte nicht vergessen werden, dass s bei gleicher Spannweite mit wachsender Besetzungszahl eines Kollektivs kleiner wird und für die Teilgruppen deshalb relativ zu grosse Werte aufweist.

Der mittlere Korrelationskoeffizient $\bar{r} = 0,74$ trifft also als Mass für den Zusammenhang zwischen der Resistance und der Arbeit gegen Strömungswiderstände eher zu als r_g. Dies bedeutet jedoch, dass nur in rund 55% der Fälle ($r^2 = 0,74^2$) die Resistance durch die Strömungsarbeit streng linear erklärt wird.

Die folgenden Abbildungen 11 bis 13 zeigen die Punktwolken der Wertepaare R_t/W_{Flow}/ml. Dabei gilt Abb. 11) für die Gruppe mit linearen Druck-Strömungs-Diagrammen, Abb. 12 für die Keulen- und Abb. 13) für die S-Form.

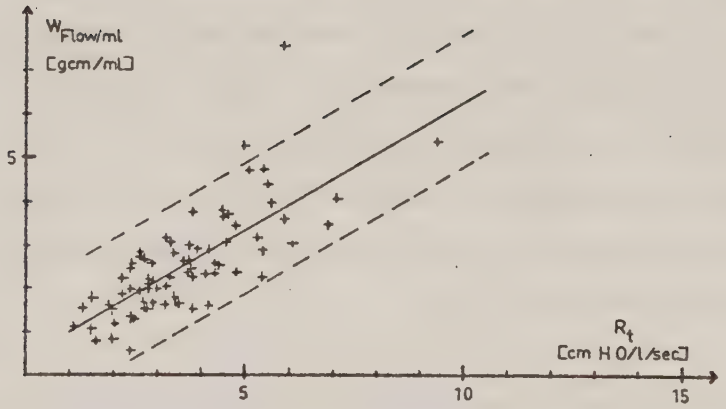


Abb. 11) Korrelation zwischen Resistance (R_t) und Strömungsarbeit (W_{Flow}/ml); Gruppe I mit linearer Kurvenform der Resistance.
Regressionsgerade (durchgezogene Linie) und 2 s-Grenzen (gestrichelt).

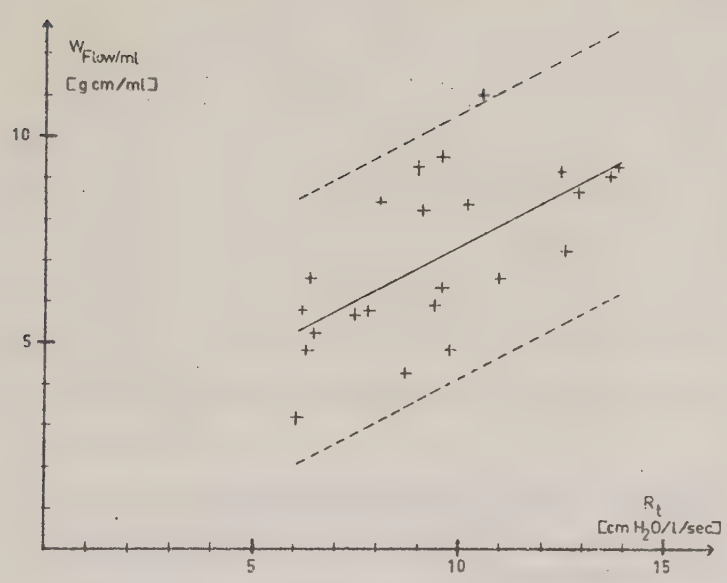


Abb. 12) Korrelation zwischen Resistance (R_t) und Strömungsarbeit (W_{Flow}/ml); Gruppe II mit keulenförmigem Druck-Strömungs-Diagramm.
Regressionsgerade und 2 s-Grenzen.

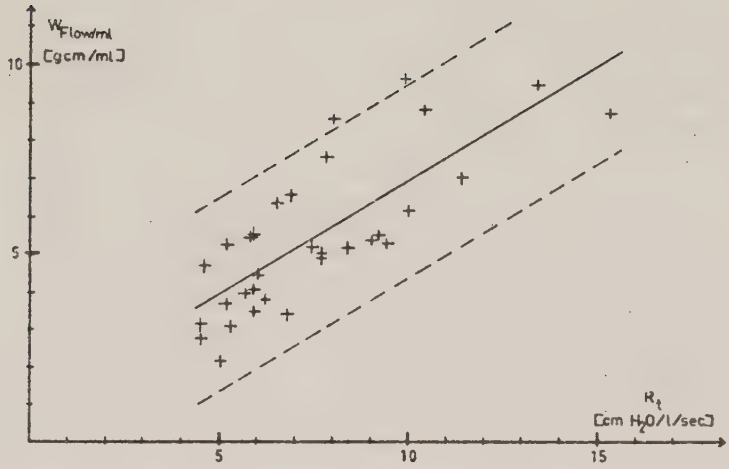


Abb. 13) Korrelation zwischen Resistance (R_t) und Strömungsarbeit (W_{Flow}/ml); Gruppe III mit S-förmigem Druckströmungsdiagramm.
Regressionsgerade und 2 s-Grenzen.

Die eingezeichneten Geraden stellen die rechnerisch gefundene lineare Regression dar. Die beiden gestrichelten Linien geben den Bereich der doppelten Standardabweichung an, mit der die Schätzung der Strömungsarbeit aus beliebigen Resistancewerten variiert. Die Zahlenwerte für Steigung (b) und Achsenabschnitt (a) der Regressionsgeraden und für die Restvarianz ($s^2_{R.W}$)(bzw. deren Quadratwurzel $s_{R.W}$ = Standardfehler der Schätzung) fasst Tab. 11 zusammen. Gleichzeitig ist vermerkt, mit welcher Irrtumswahrscheinlichkeit (p) die Steigung jeweils von 0 differiert. Die letzte Spalte lässt erkennen, dass auch zwischen den Regressionskoeffizienten (b) für die drei Kurvenformen kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden kann (p = 0,05).

Form	n	b	a	$s^2_{R.W}$	$s_{R.W}$	b≠0 P	$b_1=b_2=b_3$: P=0.05 Prüfgröße	Schranke
"linear"	81	0.586	0.434	0.57	0.76	0.001	0.36	1.960
"Keule"	23	0.531	2.096	2.60	1.61	0.002	0.05	2.008
"S-Form"	32	0.603	0.919	1.66	1.29	0.001	0.16	1.960

Tab. 11) Zahlenwerte für Steigung (b) und Achsenabschnitt (a) der Regressionsgeraden in Abb. 11 – 13; Restvarianz ($s^2_{R.W}$) und Standardfehler ($s_{R.W}$) mit dem die Schätzung der Strömungsarbeit aus beliebigen Resistancewerten variiert. Die Steigung b unterscheidet sich signifikant von Null (Spalte b≠0, angegeben ist das Signifikanzniveau p). Ein Unterschied zwischen den Steigungen der drei Gruppen lässt sich bei einer vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit von p = 0,05 nicht sichern (Spalte $b_1 = b_2 = b_3$; die Prüfgrössen überschreiten nicht die geforderten

Schranken; Prüfung mit Hilfe des t-Tests zum Vergleich zweier Regressionskoeffizienten bei Grundgesamtheiten gleicher Restvarianz bzw. mittels z-Test bei ungleicher Restvarianz).

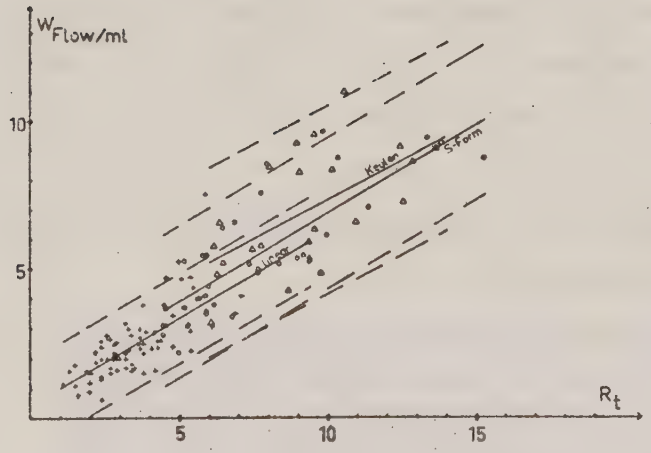


Abb. 14) zeigt die Punktwolken der drei Formgruppen und ihre Schätzgeraden in einem Koordinatensystem. Sie veranschaulicht damit die Lage der Punktwolken in verschiedenen Bereichen des Koordinatensystems (Inhomogenität des Gesamtkollektivs) und die weitgehende Übereinstimmung der Regressionen für alle drei Kurventypen. (+ = I, o = S, Δ = K).

Dass sich die Korrelations- und Regressionskoeffizienten der drei Formengruppen nicht signifikant voneinander unterscheiden, wider-

legt die Vermutung, man könne den bei nichtlinearen Resistancekurven auftretenden Fehler von R_t durch diese Gruppenkorrelationen veranschaulichen. Tatsächlich jedoch wird die Bestimmung von R_t - wie SMIDT und MUYSERS gezeigt haben - mit dem Auftreten von Phasenverschiebungen fehlerhaft. Das Ergebnis der Gruppenkorrelationen kann deshalb nur bedeuten, dass die Voraussetzung: die Strömungsarbeit ist auch bei höheren Obstruktionsgraden ein exaktes Mass für die Atemwegswiderstände und kann deshalb als weitgehend fehlerfreie Bezugsgrösse dienen, nicht zutrifft.

Die Ursache für die zwar deutliche, jedoch nicht funktionale Korrelation zwischen W_{Flow}/ml und R_t besteht vermutlich in der allen biologischen Grössen anhaftenden Variabilität. Die möglichen Störfaktoren der R_t sind bereits in den Tabellen 1 - 3 global aufgeführt. Überlegungen zu möglichen Störfaktoren bezüglich der W_{Flow}/ml wurden noch nicht angestellt und sollen daher an dieser Stelle gemacht werden.

5.4 Ursachen für die Variabilität der W_{Flow}/ml.

Vernachlässigt man die Fehler bei der Auswertung der Arbeitsdiagramme, so bleiben folgende Gesichtspunkte, die einer gesonderten Betrachtung bedürfen:

5.4.1 Atemmittellage

Da die Strömungsarbeit vom Atemwegswiderstand abhängt, gilt für sie das gleiche wie für R_t: Mit höherem intrathorakalem Gasvolumen nimmt W_{Flow}/ml bei ein und demselben Patienten ab (siehe dazu Kapitel 5.2).

5.4.2 Unterschiedliche Atemfrequenzen

Für die Resistance haben WOITOWITZ et al. (35) eine Frequenzabhängigkeit gefunden, die sie bei 70 Probanden jeweils mit einer Vermehrung der Atemzüge von 20 auf 40 pro Minute sichern konnten ($p = 0,01$). Für Vergleichsuntersuchungen der Strömungsarbeit forderten HAMM und FABEL (10) ebenfalls konstante Atemfrequenzen. Sie führten ihre Messungen jedoch mit der Oesophagusdruckmethode durch und erfassten so zusätzlich zur Strömungs-

arbeit auch die Arbeit gegen elastische und visköse Gewebswiderstände.

In Tab. 12 wird die Frequenzabhängigkeit der Strömungsarbeit allein am Beispiel eines gesunden Probanden gezeigt:

	f < 30/min				f > 30/min			
	f /min	AZV ml	$\bar{\dot{V}}$ ml/s	$W_{Flow/ml}$ gcm/ml	f /min	AZV ml	$\bar{\dot{V}}$ ml/s	$W_{Flow/ml}$ gcm/ml
	19	560	148	1.86	30	470	216	2.37
	21	490	144	1.67	33	470	232	2.72
	25	420	148	1.67	33	480	220	2.63
	20	450	128	1.32	30	510	220	2.56
	19	460	132	1.69	33	540	228	2.92
m	21	476	140	1.64	32	494	223	2.64
s	2.5	53	9	0.20	1.6	30o	7	0.18

Tab. 12) Frequenzabhängigkeit der Strömungsarbeit.
Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung der Frequenz (f), des Atemzugvolumens (AZV), der über einen Atemzug gemittelten Strömung ($\bar{\dot{V}}$) und der Strömungsarbeit (W_{Flow}/ml) aus zehn hintereinander aufgezeichneten Atemzügen einer gesunden Versuchsperson. Je fünf Atemzüge wurden zu Gruppen mit einer Frequenz unter bzw. über 30/min zusammengefasst.

Die aufgeführten Arbeitswerte wurden aus 10 hintereinander registrierten Atemschleifen errechnet. Aus einer synchron zum PV-Diagramm laufenden Volumen/Zeit-Schreibung wurde jeweils die

Zeit bestimmt, die für einen Atemzug gebraucht wurde, und der gefundene Sekundenwert in das gebräuchlichere Frequenzmass umgerechnet. Auf diese Weise konnten Frequenzschwankungen innerhalb des Beobachtungszeitraumes oder von einem Atemzug zum nächsten ausgeschlossen werden. Die Volumen/Zeit-Kurve erlaubte es auch, eine Veränderung der Atemmittellage zu erfassen. Im Beispiel der Tab. 12 war eine solche jedoch nicht festzustellen. Es zeigt sich, dass beim selben Probanden durch eine Vermehrung der Atemzüge von durchschnittlich 21 auf 32 pro Min. die Strömungsarbeit von 1,64 auf 2,64 bei fast gleicher Streuung (s) ansteigt.

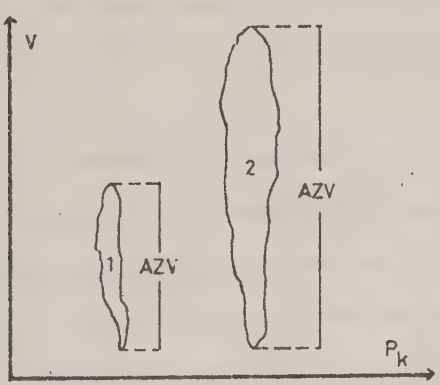
5.4.3 Ungleiche Atemzugvolumina

Der Einfluss vergrösserter Atemzugvolumina auf die erhöhte Strömungsarbeit kann in der vorliegenden Arbeit vernachlässigt werden, da stets Strömungs-, Alveolardruck- und Volumendiagramme in drei aufeinanderfolgenden etwa gleich grossen Atemzügen registriert wurden. So zeigt auch das Beispiel in Tabelle 12, dass lediglich ein Anstieg des Atemzugvolumens von im Mittel 476 auf 494 (= +18) ml zu verzeichnen war.

Grössere Unterschiede zwischen den Volumina zweier Atemzüge wirken sich jedoch merklich auf die Strömungsarbeit aus. Diese Abhängigkeit gilt nicht nur für die "absolute Arbeit", sie zeigt

sich auch noch für den Arbeitswert, der bereits auf die Einheit des geförderten Volumens bezogen ist (W_{Flow}/ml).

SCHATZ (26) fand in seiner Untersuchung mittels Oesophagusdruckmethode eine Proportionalität zwischen Atemarbeit/Liter und dem Atemzugvolumen. Bei gleicher Methodik wiesen auch HAMM und FABEL (10) auf die Notwendigkeit hin, etwa gleiche Atemzugvolumina einzuhalten, begründeten dies jedoch entsprechend ihren Versuchsbedingungen damit, dass elastische Systeme nur in einem bestimmten Bereich eine proportionale Beziehung zwischen Volumen und Druck aufweisen.



tg α	0.8391	
	1	2
F mm²	104	501
AZV ml	165	330
f/min	25	26
W_{Flow} ml gcm/ml	0.88	2.16

$$Q = \frac{2.16}{0.88} = 2.46$$

Abb. 15) Abhängigkeit der Strömungsarbeit vom Atemzugvolumen
Dargestellt sind 2 Druck-Volumendiagramme, die nacheinander beim gleichen Probanden aufgezeichnet wurden.
F = Fläche
AZV = Atemzugvolumen
f = Atemfrequenz
Q = Quotient zwischen den beiden errechneten Strömungsarbeitswerten.

Abb. 15) veranschaulicht diesen Zusammenhang deutlich. Die beiden dort abgebildeten Atemschleifen stammen aus einer Serie von etwa 15 während einer Untersuchung an einem gesunden Probanden registrierten Druckvolumenkurven. Die Frequenz variierte zwischen beiden Atemzügen nur geringfügig (25 bzw. 26/min.), ebenso die Atemmittellage.

Es soll noch einmal betont werden, dass die errechneten Werte für W_{Flow}/ml "relative" Arbeitswerte sind. Bei einer Erhöhung des Atemzugvolumens auf rund das Doppelte wird also im gezeigten Beispiel für einen ml geförderte Luft ungefähr das zweieinhalbfache (Q in Abb. 15) der Strömungsarbeit aufgebracht, als sie bei kleineren Atemexkursionen nötig wäre.

Erhöhungen der gemessenen W_{Flow} mit zunehmender Atemtiefe oder Frequenz erklären sich aus der Abhängigkeit der drei Grössen von der Strömung $\dot{V}$. Um gleiche Atemzugvolumina in gleicher Zeit öfter zu ventilieren, muss die Strömungsgeschwindigkeit zunehmen; ähnliches gilt, wenn bei unveränderter Frequenz eine pro Atemzug erhöhte Luftmenge bewegt werden soll.

Um die Abhängigkeit vom Atemstrom zu demonstrieren, wurde in Tab. 12 eine Spalte $\overline{\dot{V}}$ aufgenommen. $\overline{\dot{V}}$ bedeutet "mittlere Strömung" und wurde so bestimmt, dass synchron zu jedem einzelnen

PV-Diagramm auf einem Elektrokardiographen eine Strömungs-zeitbeziehung registriert wurde. Für jeden Millimeter auf der Zeitachse (entsprechend einem Schritt von 0,2 sec.) wurde die Strömungsamplitude ermittelt, die Summe der gefundenen Absolutwerte durch die Anzahl der Schritte dividiert, und man erhielt auf diese Weise eine über den gesamten Atemzug gemittelte Strömung. Einzel- und Mittelwerte der Tab. 12 zeigen eine auffallende Proportionalität zwischen mittlerem Atemstrom $\bar{\dot{V}}$ und der gemessenen Strömungsarbeit W_{Flow}/ml.

Die Abhängigkeit der Strömungsarbeit vom Atemstrom lässt sich über diese Einzelbeobachtung hinaus mathematisch exakt fassen. Ausgehend von der Definition der Arbeit und dem Ohm'schen Gesetz:

$$W = \int P \, dV$$

$$P = R \cdot \dot{V} = R \frac{\Delta \dot{V}}{\Delta t}$$

ergibt sich nach Substitution von P für die Arbeit

$$W = R \int \frac{\Delta V}{\Delta t} \cdot dV$$

$$= R \int \frac{\Delta V}{\Delta t} \frac{dV}{dV} \, dt$$

$$= R \int \frac{\Delta V^2}{\Delta t^2} \, dt$$

$$W = R \int \dot{V}^2 \, dt \qquad 16$$

Diese allgemeine Gleichung gilt auch für die Strömungsarbeit W_{Flow}/ml. P bedeutet dann P_{alv} und R bezeichnet die Resistance.

Die Strömungsarbeit wächst demnach mit dem Quadrat des Atemstromes.

Eine solche Abhängigkeit vom Atemstrom, wie Gleichung 16 sie für die Strömungsarbeit beschreibt, gilt zunächst einmal nicht für die Resistance. Diese ist definiert als konstantes Verhältnis zwischen Druckgradient und Strömung. Steigt die Strömung an, so ist das nur möglich, wenn die treibende Kraft P zunimmt; der Proportionalitätsfaktor R bleibt weitgehend konstant. Erst wenn $\dot{V}$ so gross wird, dass statt laminarer Strömung in den Atemwegen Turbulenz angenommen werden muss, wird P ungleich stärker anwachsen als $\dot{V}$ und damit die Proportionalitätskonstante (= Resistance) grösser werden (29). So erklären sich etwa die obenangeführten Befunde von WOITOWITZ et al. (35).

5.4.4 Arbeit gegen den Widerstand der Messapparatur

Bei der Ableitung der Gleichung zur Bestimmung der Resistance wurde gezeigt, dass in die Messung von R der Eigenwiderstand des Pneumotachographen eingeht. Dieser Widerstand ist eine Konstante R_0 und lässt sich deshalb leicht von dem gemessenen Gesamtwiderstand für Probanden und Apparatur abziehen.

Um diesen Eigenwiderstand der Messanordnung zu überwinden, leistet der Proband Arbeit, die bei Bestimmung der Strömungsarbeit

mitgemessen wird. Der Anteil von W_{Flow}/ml, der auf den Pneumotachographen entfällt, ist jedoch nicht konstant. Entsprechend Gleichung 16 hängt er vielmehr von den beiden Variablen Strömung und Zeit ab, muss also jeweils für ein bestimmtes $\dot{V}$ und ein bestimmtes t bei konstantem R_o berechnet werden.

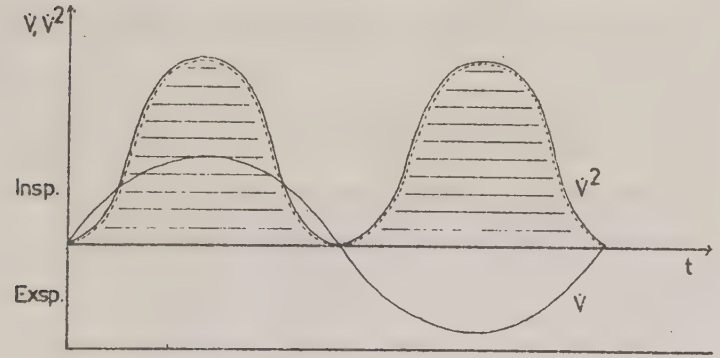


Abb. 16) Strömungszeitdiagramm V = f (t) und das Quadrat der Strömung ($\dot{V}^2$) in Abhängigkeit von der Zeit (gestrichelt):

die schraffierte Fläche entspricht dem Ausdruck $\int \dot{V}^2 \, dt$

Abb. 16) zeigt schematisch ein Strömungszeitdiagramm, wie es synchron zu jedem Arbeitsdiagramm aufgezeichnet und das bereits zur Bestimmung der "mittleren" Strömung in Tab. 12) benutzt wurde. Die ausgezogene Kurve entspricht der Strömung in Abhängigkeit von der Zeit, die gestrichelte Kurve stellt jeweils $\dot{V}^2$ zur Zeit t dar. Die Fläche, die durch die gestrichelte Linie eingeschlossen wird, beschreibt dann den Ausdruck $F = \int \dot{V}^2 \, dt$. Das Produkt aus F und

dem Eigenwiderstand der Messapparatur R_o ergibt schliesslich die gesuchte Strömungsarbeit W_A, die zur Überwindung von R_o aufgewandt wird. Teilt man die gefundene Arbeit durch das jeweilige Atemzugvolumen, so erhält man analog zur Strömungsarbeit den auf die Volumeneinheit bezogenen Arbeitswert pro ml (W_A rel.). Diese "Eigenarbeit" der Messapparatur wurde für die 10 Bestimmungen von W_{Flow}/ml aus Tab. 12 berechnet.

	f < 30/min			f > 30/min		
	W_A rel	$W_{Flow/ml}$	%	W_A rel	$W_{Flow/ml}$	%
	0.067	1.86	3.6	0.074	2.37	3.1
	0.056	1.67	3.4	0.083	2.72	3.1
	0.055	1.67	3.3	0.075	2.63	2.9
	0.057	1.32	4.3	0.080	2.56	3.1
	0.053	1.69	3.1	0.085	2.92	2.9
m	0.058	1.64	3.5	0.079	2.64	3.0
s	0.005	0.20	0.4	0.005	0.18	0.1

Tab. 13) Eigenarbeit des Messystems (W_A rel), gemessen bei zehn Atemzügen einer gesunden Versuchsperson (s. auch Tab. 12), prozentualer Anteil (%) an der Strömungsarbeit (W_{Flow}/ml). Tabelliert sind Einzel-, Mittelwerte (m) und Standardabweichung (s).

Tab. 13) zeigt in der Spalte W_A rel die "Eigenarbeit" des Messsystems und unter W_{Flow}/ml die Strömungsarbeit aus Tab. 12); daneben ist jeweils der Prozentsatz aufgeführt, der von der gesamten

Strömungsarbeit durch den Pneumotachographenwiderstand verbraucht wird. Die Eigenarbeit der Messanordnung vergrössert sich mit steigender Frequenz, d.h. mit zunehmendem Atemstrom. Dennoch wächst sie nicht proportional zur Gesamtarbeit, was wohl durch die unterschiedlichen Strömungsbedingungen in einem glattwandigen Rohr einerseits und einem vielverzweigten, an verschiedenen Stellen eingeengten Bronchialsystem andererseits erklärt wird. Der Fehler, den man bei Vernachlässigung der "Eigenarbeit" begeht, nimmt also mit zunehmender Obstruktion des Patienten ab. In unserem Beispiel, das mit einer durchschnittlichen Resistance von 2,2 cm H_2O/l/sec und einer mittleren Strömungsarbeit von 2,14 g · cm/ml gegenüber dem Durchschnitt unseres Patientengutes relativ niedrige Werte aufweist, beträgt der genannte Fehler im Mittel 3,3%. Da er also bei allen unseren Patienten mit nicht höher als 5% zu veranschlagen ist, wurde er in dieser Untersuchung vernachlässigt.

Es muss jedoch betont werden, dass diese Annahme nicht für Probanden mit sehr niedriger Strömungsarbeit zulässig ist, bei denen man Werte unter 1 g · cm/ml messen kann und dann mit höheren Fehlern rechnen muss.

5.5 Folgerungen

Bei zusammenfassender Betrachtung aller durch die Resistance und die Strömungsarbeit gegebenen Störfaktoren wird ersichtlich, dass die meisten dieser Faktoren für beide Parameter die gleichen Auswirkungen zeigen müssen. Dagegen ist nach der Ableitung der Gleichung 16 $W = R \int \dot{V}^2 \, dt$ der Einfluss der Strömungsgeschwindigkeit für beide Parameter unterschiedlich und daher nicht eliminierbar. Da bei der Strömungsarbeit ein nur geringgradig grösserer Atemzug oder eine geringgradig höhere oder niedrigere Atemfrequenz sich wegen der quadratischen Abhängigkeit vom Atemfluss sehr viel stärker bemerkbar macht als bei der Resistance, liegt hierin wahrscheinlich die Ursache des nicht ganz funktionalen Zusammenhanges zwischen der Resistance und der Strömungsarbeit.

Alle bisher angestellten Überlegungen zu den festgestellten Korrelationen zwischen Resistance und Strömungsarbeit ergeben, dass es sich um echte, aus biologischer Sicht enge Zusammenhänge zwischen diesen Parametern handelt. Versucht man nun die ursprüngliche Frage zu beantworten, ob die Strömungsarbeit zur Feststellung der Strömungswiderstände im Bronchialsystem besser geeignet sei als die Resistance, so lässt das Ergebnis gleich hoher Korrelationen zwischen W_{Flow}/ml und linearen als auch phasenverschobenen Resistance-Kurven vermuten, dass beide Parameter gleichermassen geeignet oder ungeeignet sind.

Zunächst bleibt die Frage zu beantworten, aus welchem Grund die Resistancekurven unabhängig vom Ausmass der Phasenverschiebung so hoch mit den Arbeitskurven korrelieren. In den Arbeitskurven wird der Faktor Zeit mathematisch exakt gewichtet. Zerlegt man nun eine keulenförmig deformierte Resistancekurve dem Zeitverlauf entsprechend in Druckvolumen-Abschnitte (Abb. 6), so wird ersichtlich, dass der steile Anfangsteil der Exspiration, die Punkte 6 - 7 in der Abb. 6, also eine hohe Fluss-Druck-Beziehung lediglich über 0,05 sec. anhält. Volumen wird dabei kaum gefördert. Der Abschnitt des Kippens, Punkte 7 - 8 in Abb. 6, dauert gleichfalls nur kurze Zeit an, auch hier wird wenig Volumen gefördert. Diese beiden ersten exspiratorischen Abschnitte der Resistancekurve fallen also zeitlich und volumenmässig kaum ins Gewicht. Die totale Resistance R_t wird nun konventionell zwischen die Druck-Extrempunkte gelegt, das bedeutet, dass der genannte kurzdauernde Resistance-Abschnitt zwischen den Punkten 6 - 8 (Abb. 6) in der R_t vernachlässigt wird. Die R_t wiederum liegt niedriger als der rückläufige Abschnitt 8 - 1 der R_t-Kurve. In diesem Abschnitt wird jedoch das grösste Volumen des Atemzuges gefördert, d.h. dieser Abschnitt ist in etwa für die tatsächliche Resistance repräsentativ. Dagegen ist im allgemeinen die inspiratorische Resistance, Punkte 1 - 4 - 5 der Abb. 6, niedriger als durch die R_t-Gerade ausgedrückt wird. Durch die R_t-Gerade wird daher durch die Vernachlässigung der beiden ersten Phasen eine keulenförmig deformierte

Resistancekurve sowie durch die Kompensation einer Unterschätzung der exspiratorischen durch Überschätzung der inspiratorischen Resistance im Endergebnis eine einigermassen gewichtete Gesamt-Resistance gefunden, die der mathematisch gewichteten Druck-Volumen- (Arbeits-) Kurve laut Korrelationsanalyse in der Aussage in etwa entspricht.

Damit ist nun nicht geklärt, ob beide Kurven für die Bestimmung der Bronchialobstruktion geeignet oder ungeeignet sind. Zu dieser Frage müssen folgende Überlegungen angestellt werden:
Der exspiratorische Anfangsteil der keulenförmig deformierten Resistance deutet bei der kurzen Dauer und dem geringen Volumen, das während dieser Zeit gefördert wird, darauf hin, dass zu Beginn der Exspiration ein hoher Druck in der Lunge aufgebaut wird. Dieser Druck dient wahrscheinlich nicht nur zur Förderung des Atemvolumens entgegen den herrschenden Strömungswiderständen, sondern zum grossen Teil, nutzlos für die Atmung, nur dazu, Luft in Abschnitten mit hoher bronchiolärer Zeitkonstante oder sogar Bronchiolenkollaps zu komprimieren. Nach Untersuchungen von MATTHYS (15a) übersteigt die zur Kompression solcher eingeschlossener Gasvolumina in der Exspiration notwendige Energie häufig die eigentliche Arbeit gegen die Strömungswiderstände um das Mehrfache. MATTHYS wies ferner nach, dass die Phasenverschiebungen Inspiration gegen Exspiration in der Arbeitskurve sowie die Differenz

des in- und exspiratorischen Druckes beim Nulldurchgang in der Resistancekurve mit der Kompressionsarbeit in der Lunge hoch korreliert sind. Hieraus ist zu folgern, dass sowohl Resistance wie auch Strömungsarbeit einerseits zwar geeignet sind, eine Vorstellung über die Grössenordnung der in der Lunge herrschenden Widerstände zu geben, dass andererseits unter pathologischen Bedingungen (Bronchialobstruktion) die Kenntnis der Widerstände in den noch ventilierbaren Bronchien und Bronchiolen nur einen kleinen Anhalt dafür gibt, welche schwerwiegenden pathophysiologischen Abläufe während des Atemzyklus sich in der Lunge abspielen. Resistance oder Strömungsarbeit allein vermitteln also kein ausreichendes Bild über den Schweregrad der Erkrankung. Es bedarf zusätzlicher Parameter wie beispielsweise entsprechend dem MATTHYS'schen Vorschlag die zur Kompression abgeschlossener Alveolarbezirke notwendige und damit für die Atmung sich defizitär auswirkende Kompressionsarbeit.

5.6 Zusammenfassung der Diskussion

Es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der Strömungsarbeit und den Zahlenwerten der verschiedenen Resistance-Kurvenformen. Statistisch ist kein Unterschied im Grad des Zusammenhangs nachzuweisen.

Die Korrelationen sind mit $r = 0,74$ aus biologischer Sicht hoch, bedeuten jedoch, dass sich die abhängige Variable nur in 55 % ($r^2 = B$ = Bestimmtheitsmass) streng linear aus der unabhängigen Variablen erklären lässt.

Berücksichtigt man, dass, wie beschrieben, beide Variablen einer Vielzahl von Einflüssen unterliegen, vor allem aber, dass die Strömungsarbeit (W_{Flow}) dem Quadrat von $\dot{V}$ proportional ist, während die Resistance erst bei Turbulenz mit der Strömung $\dot{V}$ ansteigt (29), so reichen diese Einflüsse aus, um den scheinbar niedrigen Korrelationskoefflzienten von $r = 0,74$ zu erklären.

Versucht man die ursprüngliche Frage zu beantworten, ob die Strömungsarbeit eine geeignete Grösse zur Messung der R_t bei nicht linearen Kurvenformen ist, so lässt das Ergebnis gleich hoher Korrelation der Strömungsarbeit zu den unterschiedlichen Kurventypen der R_t vermuten, dass beide Parameter gleichermassen geeignet oder ungeeignet sind.

Leitet man wie SMIDT und MUYSERS theoretisch ab, dass die Deformation der Flusschleife eine mathematische Aussage über die Resistance bei "linearer"Auswertung der Kurven nicht mehr zulässt, die so errechneten Werte also keine reale Vorstellung über die Bronchialwiderstände ermöglichen, so muss auf Grund der Korrelationsberechnung dieselbe Aussage auch für die Strömungsarbeit gemacht werden, d.h. die Vermutung von SMIDT und MUYSERS, durch Berücksichtigung der Zeit werde der methodische Fehler bei der Bestimmung der Resistance beseitigt, kann durch die Untersuchungen in dieser Arbeit nicht bestätigt werden.

6. Die Arbeit gegen Strömungswiderstände vor und nach Histamin und Orciprenalin

Die Messung der Resistance vor und nach bronchodilatatorischen oder -konstriktorischen Medikamenten ist eine wesentliche Funktionsprüfung bei Patienten mit chronisch-obstruktiven Lungenkrankheiten. Im folgenden wird geprüft, ob auch die Arbeit gegen Strömungswiderstände (W_{Flow}/ml) zu diesem Zweck benutzt werden kann.

6.1 Der Einfluss von Histamin auf die Bronchialwege

Sinn eines Provokationstests mit Substanzen wie Acetylcholin, Carbachol oder Histamin ist es, eine "möglicherweise nur latent bestehende Neigung zu bronchospastischen Reaktionen" (31) aufzudecken.

Alle Patienten mit einer Resistance kleiner als 3,5 cm H_2O/l/sec inhalierten bei dieser Untersuchung ein Histaminaerosol in steigender Dosierung bis zur Bronchialreizschwelle. Die Bronchialreizschwelle schien erreicht, wenn sich der Widerstand um 20 % des Ausgangswertes erhöhte.

Abbildung 17 zeigt ein typisches Beispiel für die Kurvenbilder vor und nach Exposition.

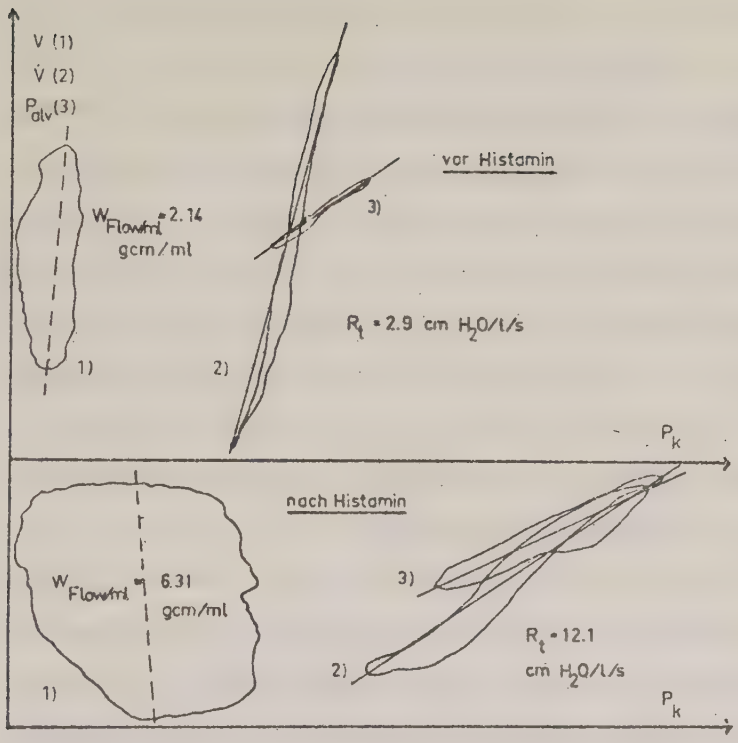


Abb. 17) Arbeitsdiagramm [1], Kammerdruck-Strömungs-[2] und Kammerdruck-Alveolardruck-[3] Beziehung vor und nach Histaminexposition.

Tabelle 5a fasst die Ergebnisse von 44 Patienten zusammen, bei denen vor und nach Histaminbehandlung die Resistance (R_t) und die Strömungsarbeit (W_{Flow}/ml) ermittelt wurden.

Es wurde der Mittelwert $\bar{d}$ der Differenzen aller Wertepaare vor und nach Inhalation berechnet und die Signifikanz von $\bar{d}$ gegen 0 bei p = 0,001 mittels Vorzeichenrangtest nach WILCOXON gesichert. Die Zunahme von Atemwegswiderstand und Strömungsarbeit ist ausserdem als prozentuales Verhältnis zum Ausgangswert angegeben, wie eine Reihe von Autoren es vorschlägt (20, 22). Man sieht, dass die beiden Parameter R_t und W_{Flow}/ml die Wirkung von Histamin auf den Atemtrakt annähernd gleich gut beschreiben. Die Übereinstimmung lässt sich am deutlichsten an den Prozentwerten ablesen, wobei auch die hohe Variabilität der bronchialen Reaktion von beiden Parametern wiedergegeben wird.

Ähnliche Untersuchungen in der Literatur, die sich neben anderen Lungenfunktionswerten vornehmlich mit der Resistance nach Gabe von bronchokonstriktorischen Substanzen beschäftigen, führen zu qualitativ vergleichbaren Ergebnissen (12, 20, 31, 36).

6.2 Der bronchodilatatorische Effekt von Orciprenalin (= ALUPENT^{R})

Die Wirkung verschiedenster Bronchodilatantien auf den menschlichen Atemtrakt ist in einer grossen Zahl von Arbeiten beschrieben worden (2, 6, 8, 10, 13, 18, 20, 22, 23, 28, 33, 35, 40).

Hier interessiert die Frage, ob die Strömungsarbeit ähnlich gut zur Beschreibung einer Bronchodilatation unter Medikamenteinwirkung geeignet ist wie die Resistance.

Abbildung 18 zeigt die Kurvenbilder für die Resistance und die Atemarbeit vor und nach Medikation mit Orciprenalin (ALUPENT^{R}). Entsprechend dem Verhalten der Resistance - Übergang der flachen S-Form ($\beta = 40,5^{o}$) zu einem fast linearen Kurvenbild mit einer Neigung von $\beta = 61^{o}$ - nimmt in den Arbeitskurven trotz des höheren Atemzugvolumens die Druckamplitude merklich ab. Nach Alupent-Gabe verringert sich R_t von 8.0 auf 5.0 cm $H_2O/l/sec$; das entspricht einer Abnahme um 37,5 % vom Ausgangswert; gleichzeitig sinkt W_{Flow}/ml um über 54 % von 8.5 auf 3.9 gcm/ml.

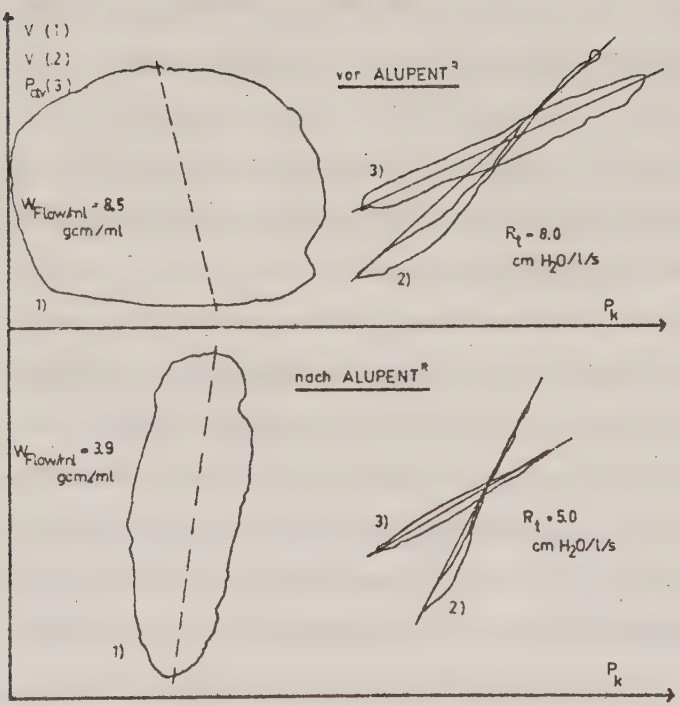


Abb. 18 Arbeitsdiagramm (1), Kammerdruck-Strömungs- (2) und Kammerdruck-Alveolardruck- (3) Beziehung vor und nach Orciprenalin- (ALUPENT®)-Inhalation.

Vergleichbare Kurvenbilder zeigen HAMM.und FABEL (10) sowie NICOLAS (18), die ihre Untersuchungen jedoch mit der Oesophagusdruckmethode durchführten und deshalb nicht den Effekt auf die reine Strömungsarbeit darstellen konnten. Für die Resistance

findet man analoge Kurvenveränderungen bei WOITOWITZ et al (35).

Die Untersuchungen vor und nach ALUPENT-Medikation wurden unter Berücksichtigung der Kurvenform der R_t dargestellt (Tab. 5b). Die absolute Abnahme der Obstruktion nach ORCIPRENALIN ist umso grösser, je höher der Ausgangswiderstand lag, d.h. bei Berücksichtigung der Kurvenform der R_t ist der Rückgang der Resistance nach ORCIPRENALIN stärker bei keulenförmig deformierten Kurven als bei s-förmig deformierten Kurven und hier wiederum stärker als bei den linearen Kurven. Es liegt also keine Linearabnahme des Bronchialwegswiderstandes vor. Eine Erklärung für dieses Verhalten liegt wohl darin, dass sich die Widerstände mit der vierten Potenz des Radius im Bronchialsystem ändern. - Die Strömungsarbeit verhält sich analog der Resistance.

Tabelle 14) gibt, gemittelt über alle 92 untersuchten Patienten, den prozentualen Abfall von W_{Flow} und R_t nach ALUPENT-Medikation an und enthält darüber hinaus einige Vergleichswerte aus der Literatur. Weitere Untersuchungen, insbesondere über die Atemarbeit vor und nach Behandlung mit bronchodilatatorischen Substanzen, konnten darin nicht aufgenommen werden, weil es sich entweder um die Besprechung von Einzelbefunden handelt oder eine Angabe von Prozentwerten fehlt (10, 28, u.a.).

Autor	Zahl	Medikament	Abnahme in Prozent R	Abnahme in Prozent $W_{Flow/ml}$
NICOLAS R.	12	ALUPENT	-	34.4 [4]
OPPENHEIMER et al.	26	Isoprenalin	25.4 [1]	-
PAYNE et al.	11	Isoproterenol	25.4 30.5 [2]	- -
PODLESCH et al.	11	ALUPENT	25.0 [3]	-
eigene Beobachtung	92	ALUPENT	32.5	21.0

1) ausgedrückt als Anstieg d. spezif. Conductance 1/R·FRV
2) gilt für FRV·R
3) gilt nur für 1h nach Applikation als Aerosol
4) Oesophagusdruckmethode, elastische Arbeit eliminiert

Tab. 14) Abfall von R_t und W_{Flow}/ml nach Orciprenalinmedikation in Prozent des Ausgangswertes. Die "eigene Beobachtung" stellt den Mittelwert der drei Gruppen in Tab. 5b) dar. Daneben Vergleichswerte aus der Literatur.

Wie die Fussnoten der Tabelle 14) zeigen, lassen sich auch die tabellierten Befunde nur unter Vorbehalt vergleichen, weil andere Masseinheiten verwandt oder andere Versuchsbedingungen vorgegeben wurden.

Insgesamt lässt sich jedoch sagen, dass neben der Resistance

auch die Strömungsarbeit geeignet ist, den Effekt von Medikamenten auf den menschlichen Atemtrakt nachzuweisen.

7 Zusammenfassung

1. Ausgehend von der Beschreibung der heute üblichen Methode, mit Hilfe der Ganzkörperplethysmographie den Atemwegswiderstand zu bestimmten, und nach Diskussion der Fehler, die mit diesem Verfahren verbunden sind und bis heute nicht eliminiert werden können, beschäftigt sich die vorliegende Untersuchung mit der plethysmographischen Bestimmung der Arbeit gegen Strömungswiderstände, die theoretisch durch Berücksichtigung des Zeitfaktors ein exakteres Mass für den Obstruktionsgrad des menschlichen Atemtrakts darstellt als die Resistance R_t.

2. Es wird ein Verfahren angegeben, nach dem wir an der hiesigen pneumonologischen Klinik die Strömungsarbeit aus dem Druck-Volumen-Diagramm eines Atemzugs bestimmt haben.

3. Bei 139 männlichen Patienten mit chronischer Bronchialobstruktion wurden das intrathorakale Gasvolumen (IGV), die Resistance (R_t) und die spezifische Resistance (R_s) mit der Strömungsarbeit W_{Flow}/ml korreliert. Dabei stellte sich ein enger Zusammenhang zwischen R_t und W_{Flow}/ml heraus, der als Ausdruck eines theoretisch zu fordernden funktionellen Zusammenhangs gedeutet wurde.

4. Die Bestimmung der Resistance und der Arbeit gegen Strömungswiderstände wird im wesentlichen von den gleichen Faktoren beeinflusst (Atemmittellage, Atemfrequenz, Atemzugvolumen).

Änderungen der Frequenz und des Atemzugvolumens sowie des Atemmusters bedeuten Änderungen des Atemstroms $\dot{V}$; diese wirken sich auf die Strömungsarbeit wegen deren quadratischer Abhängigkeit vom Fluss weit stärker aus als auf die Resistance. Damit kann die nicht ganz vollständige Korrelation zwischen R_t und W_{Flow}/ml erklärt werden.

5. Die Korrelation von W_{Flow} mit Resistancewerten, die einerseits aus linearen, andererseits aus phasenverschobenen Druckströmungskurven ermittelt wurden, ergab den gleichen engen Zusammenhang. Beide Parameter sind also zur Beschreibung pathologischer Bedingungen im Bronchialsystem gleich geeignet oder ungeeignet. Die Bestimmung von R_t wird mit dem Auftreten von Phasenverschiebungen in den Druckströmungsschleifen unsicher; in den Messwerten für die Strömungsarbeit ist bei stärkerer Bronchialobstruktion die Energie mitenthalten, die zur Kompression eingeschlossener Gasvolumina aufgewandt wird und für den Gastransport verloren geht. Resistance wie Strömungsarbeit vermitteln also eine grobe Vorstellung über die Schwere der Bronchialobstruktion, reichen jedoch zur exakten quantitativen Beschreibung der Pathophysiologie der Atemwege nicht aus.

6. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Korrelationsanalyse erwiesen sich bei Testmedikation mit Histamin (44 Patienten) und Orciprenalin (92 Patienten) Strömungsarbeit und Resistance als

etwa gleich gut geeignet, den Effekt von Medikamenten auf den Atemtrakt nachzuweisen.

8. Literaturverzeichnis

1. AMREIN,R., KELLER,R., JOOS,H. und HERZOG,H. — Neue Normalwerte für die Lungenfunktionsprüfung mit der Ganzkörperplethysmographie. Dtsch.Med.Wschr. 94, (1969): 1785-93

2. BACHOFEN,H., SCHERRER,M., TRÄUTLEIN,F. und WYSS,F. — Ist das Hausstaubasthma ein Milbenasthma ? Dtsch.Med.Wschr. 92, (1967): 1597-1602

3. BACHOFEN,H. und SCHERRER,M. — Über die Messung des Bronchialwiderstands mit dem Körperplethysmographen. Schweiz.Med.Wschr. 96, (1966): 112-117

4. BARRES,G., DUHAZE, P. et TARGOWLA — Influence de la fréquence respiratoire sur la réponse du pléthysmographe de corps. J.physiol. (Paris) 60, (1968): 396

5. BAUMANN,R. — ALGOL-Manual der ALCOR-Gruppe. R. Oldenbourg-Verlag, München - Wien (1968)

6. COHEN,A. and HALE,F.C. — Comparative effects of isoproterenol aerosols on airway resistance in obstructive pulmonary diseases. Amer.J.Med.Sci. 249, (1965): 309-15

7. COMROE,J.H., FORSTER,R.E. DUBOIS,A.B. BRISCOE,W.A. and CARLSEN,E. — Die Lunge - Klinische Physiologie und Lungenfunktionsprüfungen. F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart (1964)

8. DAUTREBANDE,L., LOVEJOY,F. and CONSTANTINE,H. — Comparative study of some methods used for determining constriction and dilation of the airways after administering pharmacological or dust aerosols. Arch.Int.pharmacodyn. 119, (1960): 469-491

9. DUBOIS,A.B., BOTHELMO,S.Y. and COMROE,J.H.
A new method for measuring airway resistance in man using a body-plethysmograph: values in normal subjects and in patients with respiratory disease.
J.clin.Invest. 35, (1956): 327-35

10. HAMM,J. und FABEL,H.
Atemarbeit und Broncholyse bei chronischem Asthma bronchiale.
Dtsch.Med.Wschr. 86, (1961): 2285-89

11. HANSEN,G.
Eine synoptische elektronische Anlage für die cardio-pulmonale Funktionsdiagnostik.
Sonderdruck aus "SRW-Nachrichten" Heft 29, 14-18

12. HERBERG,D.
Die Lungenfunktionsprüfung als Methode zur Objektivierung therapeutischer Massnahmen bei bronchopulmonalen Erkrankungen.
Therapiewoche 18, (1969): 2275-79

13. ISHIKAWA,S. and CHERNIACK,R.M.
The effect of nebulized bronchodilators on air flow resistance in chronic airway obstruction.
Amer.Rev.Resp.Dis. 99, (1969): 703-710

14. JACQUEMIN,C. et VARENE,P.
PAUL BERT et la pléthysmographie corporelle.
La presse médicale 76, (1968): 2403-04

15. JAEGER,M.J.
Die Entstehung von Schleifen im Druck-Fluss-Diagramm der Atemwege mit besonderer Berücksichtigung der Ergebnisse der Ganzkörperplethysmographie.
Klin.Wschr. 21, (1968): 1156-62

15a. MATTHYS,H.
Lungenfunktionsdiagnostik mittels Ganzkörperplethysmographie.
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart - New York (1972)

16. MENKES,H.A. and DUBOIS,A.B.
Substraction of cardiopneumatic pulsations from body plethysmograph records.
J.Appl.Physiol. 27, (1969): 910-11

17. MUYSERS,K., SMIDT,U. und BUCHHEIM,F.W.
Verbesserung ganzkörperplethysmographischer Untersuchungen durch Einsatz eines Analogrechners.
Pflügers Archiv 307, (1969): 211-19

18. NICOLAS,R.
Lungenfunktionsanalytische Untersuchungen zur symptomatischen Therapie chronischer Bronchialobstruktionen.
Med.Welt II, (1962): 2536-42

19. NOLTE,D.
Moderne Lungenfunktionsdiagnostik bei obstruktiven Atemwegserkrankungen: die Ganzkörperplethysmographie.
Med.Welt 46, (1967): 2746

20. OPPENHEIMER,E.A., RIGATTO,M. and FLETSCHER,C.M.
Airway obstruction before and after isoprenaline, histamine and prednisolone in patients with chronic obstructive bronchitis.
Lancet I, (1968): 552-557

21. OTIS,A.B., FENN,O.W. and RAHN,H.
Mechanics of Breathing in Man.
J.Appl.Physiol. 2, (1950): 592-607

22. PAYNE,C.B., CHESTER,E.H. and HSI,B.P.
Airway responsiveness in chronic obstructive pulmonary disease.
Amer.J.Med. 42, (1967): 554-566

23. PODLESCH,I., BAVING,G. and ULMER,W.T.
Dauer und Stärke der Wirkung von intravenös und peroral verabreichtem sowie inhaliertem Orciprenalin auf den Strömungswiderstand der Atemwege bei obstruktiven Atemwegserkrankungen.
Arzneim.Forsch. 17, (1967): 1511-15

24. ROTHE
Höhere Mathematik.
Teubner-Verlag, Stuttgart (1956)

25. SACHS, L. — Statistische Auswertungsmethoden. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1969)

26. SCHATZ, H.G. — Atemarbeitsmessungen bei obstruktiven und restriktiven Lungenerkrankungen. Med.Diss. München (1964)

27. SCHÜRMEYER, E. — Methodik der Lungenfunktionsprüfungen. Med.Welt (1965): 1623-30

28. SMIDT, U. und MUYSERS, K. — Das Verhalten der Resistance und der Atemarbeit bei Patienten mit einer chronischen Bronchitis vor und nach Inhalation von Isoprenalin und Phenylephrin. Arzneim.Forsch. 16, (1966): 1113-14

29. SMIDT, U. und MUYSERS, K. — Kritische Betrachtungen zu den methodischen Grundlagen der Ganzkörperplethysmographie. Respiration 25, (1968): 116-139

30. STADELER, H.-J. — Reproduzierbarkeit und Fehlerbreite der Residualvolumenbestimmung mit Hilfe der Ganzkörperplethysmographie. Med.Diss. Bonn (1967)

31. STEMPEL, G. und ULMER, W.T. — Frühdiagnostik der respiratorischen Insuffizienz. Landarzt 45, (1969): 450-57

32. ULMER, W.T. und REIF, E. — Die obstruktiven Erkrankungen der Atemwege. Dtsch.Med.Wschr. 90, (1965): 1803-09

33. ULMER, W.T., PODLESCH, I. und HEEDE, C. — Objektivierung von Therapieerfolgen bei chronisch obstruktivem Emphysem. Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 72, (1967): 964-67

34. WEBER, J.M. und WYLICIL, P.
Artefakte bei der Ganzkörperplethysmographie.
Klin.Wschr. 46, (1968): 708-12

35. WOITOWITZ, H.-J., BUCHHEIM, F.W. und WOITOWITZ, R.
Zur Theorie und Praxis der Ganzkörperplethysmographie in der Lungenfunktionsanalyse.
Prax.Pneumol. 21, (1967): 449-71

36. WOITOWITZ, H.-J.
Berufsbedingtes allergisches Asthma bronchiale.
MMW 19, (1970): 874-79

37. WOITOWITZ, H.-J. und WOITOWITZ, R.
Ganzkörperplethysmographische Lungenfunktionsanalyse beim chronisch unspezifischen Atemwegssyndrom.
Med.Klin. 63, (1968): 1316-20

38. WOITOWITZ, R. und WOITOWITZ, H.-J.
Die Ganzkörperplethysmographie und die Berechnung ihrer Messgrössen.
Sonderdruck aus "Elektromedizin" 13, (1968), Heft 4

39. WOITOWITZ, H.-J. und BUCHHEIM, F.W.
Zur Bestimmung des Atemwegswiderstandes mit dem Ganzkörperplethysmographen.
Sonderdruck aus "Electromedica" 2, (1968): 42-44

40. WÜSTHOFEN, H.
Methoden vergleichender Atemfunktionsdiagnostik und ihre Ergebnisse bei der klinischen Prüfung neuer Bronchospasmolytica.
Med.Diss. Marburg (1968).

9. Anhang

Tab. 4) Untersuchungsergebnisse von 139 Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung vor und nach Gabe von ALUPENT^{R} oder Histamin (= 278 Einzeluntersuchungen). Bei jeder Einzeluntersuchung wurde das intrathorakale Gasvolumen (IGV), die totale Resistance (R_t), die spezifische Resistance ($R_s = R_t \cdot IGV$) und die Strömungsarbeit pro ml (W_{Flow}/ml) ermittelt.
Die Kommastelle ist in der Kopfleiste markiert.
Die angegebene Kennummer enthält folgende Informationen:

Spalte 1: Form der Druck-Strömungs-Kurve

1 = linear

2 = Keule

3 = s-Form

4 = sonstige

Spalte 2: Untersuchungsgang

0 = vor Medikation (jeweils 1.Untersuchung)

1 = nach Histaminexposition

3 = 20 Min nach Gabe von Orciprenalin (Alupent^{R})

Die folgenden 3 Spalten stellen die laufende Nummer des Patienten dar.

Kennr	IGV	R_t	R_s	W_{Flow}/ml
10001	420	32	1344	165
13001	420	20	840	311
30002	563	69	3885	661
33002	470	64	3008	518
10003	315	71.	2237	408
13003	293	57	1670	445
30004	518	74	3833	520
13004	375	47	1763	324
10005	330	37	1221	299
13005	338	38	1284	266

Kennr	IGV	R_t	R_s	$W_{Flow/ml}$
	•	•	•	•
10006	368	37	1362	234
13006	368	21	773	182
10007	368	56	2061	399
23007	368	58	2134	756
20008	398	96	3821	634
23008	383	46	1762	380
10009	415	54	2241	473
13009	413	30	1239	242
10010	458	48	2198	240
13010	383	48	1838	282
20011	398	63	2507	483
13011	345	39	1346	218
10012	382	54	2063	292
13012	390	35	1365	300
10013	495	37	1832	267
13013	518	25	1295	193
10014	397	45	1787	369
13014	443	36	1595	363
10015	420	69	2898	349
13015	428	42	1798	263
30016	450	153	6885	877
13016	435	44	1914	294
10017	319	53	1691	313
13017	289	40	1156	344
20018	465	110	5115	660
13018	350	38	1330	364
10019	363	43	1561	257
13019	327	26	850	153
10020	278	94	2613	540
13020	233	51	1188	441
20021	566	139	7867	933
23021	498	116	5777	656
30023	520	78	4056	760
33023	543	43	2335	493
20024	410	91	3731	827
23024	327	70	2289	717
30025	641	80	5128	860
13025	465	50	2325	391
30026	750	104	7800	883
33026	715	99	7079	636
10027	450	27	1215	153
41027	469	87	4080	734
10028	410	24	984	258
11028	318	43	1367	234
10029	318	15	477	179
11029	267	36	961	290
10030	625	20	1250	150
11030	570	19	1083	136

Kennr	IGV	R_t	R_s	$W_{Flow/ml}$
30031	368	77	2834	493
13031	444	32	1421	245
10032	565	44	2486	257
13032	485	43	2086	341
10033	395	61	2410	304
13033	428	30	1284	184
10034	505	59	2980	363
13034	486	53	2576	451
30035	675	65	4388	637
33035	570	58	3366	897
20036	442	94	4155	594
13036	450	26	1170	191
20037	473	96	4541	957
23037	503	79	3974	528
20038	465	102	4743	841
13038	442	44	1945	453
30039	675	100	6750	618
33039	615	57	3506	429
30040	780	99	7722	968
23040	620	77	4774	737
10041	390	59	2301	754
13041	390	54	2106	362
10042	428	36	1541	249
13042	383	20	766	202
20043	500	137	6850	908
13043	465	73	3395	568
10044	396	34	1346	180
11044	420	28	1176	251
30045	190	59	1121	345
13045	190	34	646	239
30046	300	134	4020	951
13046	270	58	1566	478
10047	410	51	2091	471
13047	412	83	1566	317
10048	312	46	1435	307
13048	405	33	1337	228
10049	390	38	1482	150
13049	382	33	1261	101
10050	413	34	1404	281
13050	383	29	1111	186
20051	290	78	2262	580
13051	263	38	999	419
10052	263	45	1184	377
13052	315	17	536	211
10053	345	24	828	198
11053	372	40	1488	315
10054	398	34	1353	161
11054	357	46	1642	331
10055	570	28	1596	194
11055	587	32	1878	305

Kennr	IGV	R_t	R_s	$W_{Flow/ml}$
10056	260	27	702	168
11056	270	39	1053	383
10057	368	28	1030	220
11057	398	43	1711	255
10058	690	29	2001	254
21058	690	183	12627	1286
10059	328	28	918	211
11059	345	50	1725	242
10060	517	24	1241	130
11060	532	24	1277	197
10061	488	39	1903	292
31061	608	218	13254	663
10062	480	16	768	77
11062	472	23	1086	156
10063	440	28	1232	205
11063	442	40	1768	301
10064	427	26	1110	279
21064	427	70	2989	749
30065	840	50	4200	218
13065	840	31	2604	218
10066	630	32	2016	201
31066	700	75	5250	317
10067	428	22	942	222
11067	525	21	1103	139
10068	383	55	2107	438
13068	308	70	2156	423
10069	487	19	925	162
11069	457	20	914	131
40070	410	59	2419	579
13070	383	34	1302	238
10071	465	26	1209	269
11071	428	38	1626	292
10072	540	24	1296	56
11072	607	42	2549	206
10073	492	20	984	87
11073	480	38	1824	193
40074	540	71	3834	623
13074	540	38	2052	435
30075	645	90	5805	540
13075	503	38	1911	320
10076	495	33	1634	227
31076	555	93	5162	819
10077	668	28	1870	253
41077	820	219	17958	853
20078	608	126	7661	729
23078	510	56	2856	515
30079	965	45	4343	276
13079	900	24	2160	272
10080	458	38	1740	221
13080	375	24	900	249

Kennr	IGV	R_t	R_s	$W_{Flow/ml}$
10081	290	42	1218	289
13081	275	42	1155	256
10082	480	24	1152	199
11082	426	45	1917	385
10083	390	48	1872	344
13083	390	28	1092	314
10084	260	33	858	302
11084	293	53	1553	320
30085	465	57	2651	397
13085	413	49	2024	340
10086	503	46	2314	372
13086	465	24	1116	181
30087	593	46	3188	470
13087	506	27	1366	241
10088	330	38	1254	247
13088	319	25	798	223
10089	503	54	2716	226
13089	480	23	1104	190
10090	368	50	1840	528
13090	328	42	1294	497
10091	503	42	2113	158
13091	516	20	1032	199
10092	158	29	458	162
11092	158	69	1090	398
40093	580	65	3770	650
33093	648	63	4082	581
10094	345	20	690	119
11094	405	33	1337	144
20095	623	90	5607	928
23095	585	54	3159	681
10096	278	43	1195	238
13096	295	24	708	276
10097	520	36	1872	265
41097	740	176	13024	1207
20098	458	98	4488	487
13098	415	40	1660	537
10099	315	30	945	197
11099	304	32	973	158
10100	435	26	1131	197
11100	435	38	1653	328
10101	495	15	743	111
11101	480	30	1440	111
10102	398	35	1393	165
13102	443	26	1152	196
10103	233	13	303	157
11103	218	29	632	155
10104	698	24	1675	243
11104	660	33	2178	421
10105	398	22	876	226
11105	360	28	1008	280

Kennr	IGV	R_t	R_s	$W_{Flow/ml}$
10106	578	41	2370	234
13106	600	37	2220	265
10107	570	11	627	113
11107	598	13	777	140
10108	930	22	2046	189
11108	905	27	2444	253
10109	360	38	1368	377
13109	336	20	672	202
30110	750	58	4350	544
33110	645	53	3419	471
10111	480	28	1344	199
11111	520	36	1872	337
20112	360	64	2304	658
13112	630	36	2268	426
10113	420	29	1218	214
41113	590	121	7139	631
10114	645	27	1742	265
11114	645	35	2258	339
20115	536	129	6914	870
23115	495	66	3267	518
10116	590	24	1416	134
21116	683	100	6830	821
20117	323	87	2810	426
13117	315	53	1670	319
20118	593	81	4803	848
23118	563	73	4110	706
20119	338	61	2062	320
13119	220	34	748	172
20120	500	75	3750	567
23120	416	58	2413	573
20121	570	65	3705	524
23121	545	56	3052	391
20122	233	62	1445	581
13122	225	28	630	207
20123	500	125	6250	917
13123	390	59	2301	603
30124	588	59	3469	551
33124	714	43	3070	341
30125	454	59	2679	407
23125	438	64	2803	509
10126	387	32	1238	320
31126	423	73	3124	779
10127	558	27	1507	153
31127	583	95	5539	649
30128	810	53	4293	308
33128	653	54	3526	367
30129	342	92	3146	552
13129	360	33	1188	242
30130	684	52	3557	369
33130	506	47	2378	349

Kennr	IGV	R_t	R_s	$W_{Flow/ml}$
30131	690	94	6486	530
13131	606	38	2303	272
30132	593	114	6760	707
33132	484	60	2904	341
30133	578	60	3468	443
33133	540	72	3888	588
30134	405	68	2754	342
13134	323	35	1131	197
30135	543	77	4181	502
13135	495	36	1782	264
30136	675	52	3510	527
33136	533	57	3038	509
30137	552	62	3422	381
33137	506	36	1822	230
30138	672	84	5645	519
13138	417	25	1043	187
30139	503	45	2264	314
13139	525	26	1365	242
20140	619	106	6561	1106
13140	474	35	1659	358

Eichtabelle

Eichung bei Registrierung mit dem Bodyplethysmographen

SIREGNOST FD 90 und Messplatz SIREGNOST FD 40

Kammerdruck: $M_1 = \frac{1}{100} \quad \frac{cm\ H_2O}{mm\ Ausschlag}$

Strömung: $M_2 = \frac{1}{50} \quad \frac{l/sec}{mm\ Ausschlag}$

Alveolardruck: $M_3 = \frac{1}{3} \quad \frac{cm\ H_2O}{mm\ Ausschlag}$

Volumen: $M_4 = 10 \quad \frac{ml}{mm\ Ausschlag}$

$$M_5 = \frac{M_1}{M_3} = \frac{3}{100}$$

$$M_6 = 100 \quad \frac{cm^3}{cm\ H_2O}$$

Proportionalitätskonstanten der Gleichungen zur Berechnung von IGV, R_t und W_{Flow}/ml.

$$k_1 = \frac{M_1 \cdot M_3}{M_2 \cdot M_1} = \frac{50}{3}$$

$$k_2 = M_5 \cdot M_6 = \frac{3 \cdot 100}{100} = 3$$

$$k_3 = \frac{M_1 \cdot M_4 \cdot M_3}{M_1} = \frac{10}{3}$$

$$k_4 = \frac{M_1 \cdot M_4 \cdot M_3}{M_1 \cdot M_4} = \frac{1}{3}$$

DANKSAGUNG

Unser Doktorvater, Herr Professor Dr.med. TRENDELENBURG, hat uns dankenswerterweise das Thema überlassen und uns eine Zusammenarbeit grosszügig erlaubt. Wir glauben, dass wir deshalb das gestellte Problem gründlicher und vielleicht auch besser bearbeiten konnten, als wenn jeder einen Teilaspekt behandelt hätte.

Immer Zeit für uns fand Herr Professor Dr.med. M. REINERT, der uns während unserer ganzen Arbeit betreut hat und dem wir manchen praktischen Rat verdanken.

Die Bewältigung unserer mathematischen Probleme wäre uns ohne Herrn Dipl.-Math. HEINRICH nicht gelungen. Er hat uns viele Anregungen gegeben, unsere Programmentwürfe korrigiert und uns prompt mit den Ergebnissen vom Rechenzentrum in Saarbrücken beliefert.

Herr Dipl.-Phys. MARTIN vom Rechenzentrum der Saar-Universität besorgte für uns die Prüfung auf Normalverteilung und die Korrelationsberechnungen.

Erwähnt werden müssen auch die Kräfte des Lungenfunktionslabors, Herr VON BLOHN und Fräulein SCHÖN, die uns die Kurven am Bodyplethysmographen geschrieben haben, Frau DEMMLER, welche die Schriftarbeiten versah, und die Mitarbeiter der Robert-Koch-Klinik und des Rechenzentrums in Saarbrücken, die uns bei unseren kleinen, meist organisatorischen Sorgen verständnisvoll halfen.

Allen Genannten gilt unser aufrichtiger Dank.

LEBENSLAUF

Am 12. Mai 1939 wurde ich als Sohn des Angestellten Karl Hackenbruch und seiner Ehefrau Margarete geb. Zils in Trier geboren.

Von 1945 bis 1953 besuchte ich die Volksschule Osburg.

Meine Lehre begann ich am 15.1.1954 in Trier und legte nach 3 Jahren die Kaufmanns-Gehilfenprüfung ab. Anschliessend arbeitete ich meist als Buchhalter im Lehrbetrieb und beim Saarländischen Rundfunk bis zum 30.4.1963. Diese Zeit wurde durch die Ableistung des 15-monatigen Wehrdienstes unterbrochen.

Ab 6.5.1963 gab ich meinen Beruf auf und besuchte das Saarland-Kolleg in Saarbrücken, wo ich am 23.2.1966 die Reifeprüfung ablegte.

Am 3.5.1966 begann ich an der Universität des Saarlandes mit dem Medizinstudium und legte nach dem 2. Semester die naturwissenschaftliche Vorprüfung und nach dem 5. Semester die ärztliche Vorprüfung ab. Im 11. Semester, am 29.6.1971 fingen die Prüfungen des Staatsexamens an, das ich am 9.12.1971 mit der Note "sehr gut" abschloss.

Vom 10.1.1972 bis 30.6.1972 leistete ich meine chirurgische Medizinalassistentenzeit in Zweisimmen (Schweiz) ab und arbeitete vom 1.7.1972 bis 31.10.1972 als Medizinalassistent auf der Inneren Abteilung des Mutterhauses Trier. Seit 15. November 1972 habe ich eine Stelle als Assistent in der Kinderchirurgischen Klinik am Inselspital Bern (Schweiz).

Mit der vorliegenden Arbeit an der Pneumonologischen Abteilung der Medizinischen Universitätsklinik Homburg möchte ich zum Doktor der Medizin promovieren.

LEBENSLAUF

Am 2. Juli 1946 wurde ich in Illingen, Kreis Ottweiler/Saar geboren als Sohn von Karl Fröhlig und seiner Frau Gabriele, geb. Gillot. Meine Schulbildung umfasste vier Jahre Unterricht in der Volksschule St. Peter in Merzig (1952 - 1956) und neun Jahre am Staatlichen Knabenrealgymnasium in Merzig, wo ich 1965 die Reifeprüfung bestand. Von 1965 bis 1966 leistete ich ein Jahr lang Wehrdienst bei der Bundeswehr.

1966 begann ich mein Medizinstudium an der Universität des Saarlandes in Saarbrücken, legte im Frühjahr 1967 die naturwissenschaftliche und im Herbst 1968 die ärztliche Vorprüfung ab. Nach sechs Semestern klinischen Studiums, während denen ich drei Monate auf internen Stationen und einen Monat auf einer chirurgischen Abteilung gearbeitet und zusätzliche Laborkenntnisse erworben hatte, erhielt ich das medizinische Staatsexamen am 9. Dezember 1971.

Als Medizinalassistent sammelte ich erste klinische Erfahrung während sechs Monaten an der III. Medizinischen Universitätsklinik in Homburg; die sieben folgenden Monate im St. Elisabeth-Krankenhaus in Zweibrücken vermittelten Grundbegriffe chirurgischer Tätigkeit.

Seit 1. April 1973 arbeite ich an der III. Medizinischen Universitätsklinik in Homburg (Kardiologische Abteilung) als Assistenzarzt.

Seit 1971 bin ich verheiratet; im Februar 1973 wurde unser erster Sohn geboren.

Mit der vorliegenden Arbeit möchte ich den Doktorgrad an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes erwerben.